

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**Factores predictivos de respuesta al tratamiento contra
la hepatitis C crónica en pacientes atendidos en el
Hospital Militar Central Lima Perú, 2006-2011**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Miguel Villegas Chiroque

Lima – Perú

2013

A Nella y Dóril y Antonella,

mis amores eternos que

alegran mi vida.

Miguel.

AGRADECIMIENTO

-Al Dr. Juan Ernesto Denegri Arce, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNMSM, por su asesoría y apoyo desinteresado para el desarrollo y culminación del presente informe de tesis.

-Al Dr. Víctor Iván Peña Meza y la Dra. Paula Vicuña Zuñiga, médicos del servicio de Gastroenterología del HMC, por su apoyo en la recolección de datos y manejo de la información respectiva.

-A todos los médicos docentes del Doctorado en Medicina de la UNMSM, de quienes aprendimos con su ejemplo ética, investigación, tecnología y ciencia; así como, la sabiduría de la humildad y la tolerancia.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar los factores predictivos de eficacia del tratamiento combinado con interferón pegilado alfa (Peg IFN α) y ribavirina (RBV) contra la hepatitis C crónica en un hospital de Lima Perú, años 2006-2011. Se incluyó 34 casos consecutivos de sujetos con Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) y 36 controles temporales sin RVS, entre quienes se determinó 16 variables epidemiológicas, clínicas y de tratamiento. Se utilizó el análisis univariado de regresión logística a través del programa estadístico Epi Info. Los hallazgos fueron: ninguno de los factores epidemiológicos, como edad, género, procedencia e ingesta alcohólica se relacionó con la RVS; de los factores clínicos evaluados, como: IMC, score Child-Pugh, índice MELD, transaminasemia y grado de fibrosis, solo el estadio Child A (OR=9,45; $p<0,05$) se relacionó con RVS; y de los factores de tratamiento, la carga viral ≤ 600 mil UI/mL (OR=2,68; $p<0,05$), la Respuesta Viroológica Rápida (RVR; OR=58,4; $p<0,01$), y la Respuesta Viroológica Precoz (RVP; OR=14,5; $p<0,05$) se asociaron con la RVS. En conclusión, los factores predictores de la RVS en los pacientes con terapia para VHC fueron: la enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A), la RVP, y sobretodo, la RVR.

Palabras Claves:

Hepatitis C crónica (HCC), Virus de hepatitis C (VHC), Respuesta Viroológica Sostenida (RVS).

ABSTRACT

We performed a retrospective study of cases and controls to assess predictors of efficacy of combination therapy with pegylated interferon alpha (Peg IFN- α) and ribavirin (RBV) for hepatitis C infection in a hospital in Lima Peru, years 2006-2011. It included 34 consecutive cases of patients with Sustained Virological Response (SVR) and 36 controls without SVR, among whom was determined 16 variables epidemiological, clinical and treatment. We used univariate logistic regression analysis through statistical program Epi Info. The findings were: none of the epidemiological factors such as age, gender, origin and alcohol intake, were associated with SVR; clinical factors evaluated, as: BMI, Child-Pugh score, MELD index, transaminasemia and degree of fibrosis; only stage Child A (OR = 9,45; $p < 0.05$) was associated with SVR, and treatment factors, the load viral $\leq 600\,000$ IU/mL (OR = 2,68; $p < 0.05$), Rapid Virological Response (RVR; OR = 58.4; $p < 0.01$), and Early Virological Response (EVR; OR = 14,5 ; $p < 0.05$) were associated with SVR. In conclusion, predictors of SVR in patients with HCV therapy were: the compensated liver disease (Child-Pugh A), the RVP, and above all, the RVR.

Keywords:

Hepatitis C Chronic (HCC), Hepatitis C Virus (HCV), Sustained Virological Response (SVR).

ÍNDICE

pág.

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Resumen /Abstract	

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1.	Situación problemática.....	12
1.2.	Formulación del problema.....	14
1.3.	Justificación.....	14
1.4.	Objetivos.....	15

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1.	Antecedentes.....	16
2.2.	Bases teóricas	
2.2.1.	Virus de la hepatitis C.....	21
2.2.2.	Hepatitis C crónica.....	27
2.2.2.	Tratamiento contra la hepatitis C crónica.....	35
2.3.	Definición de conceptos.....	40

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1.	Ubicación temporo-espacial.....	44
3.2.	Tipo y diseño del estudio.....	45
3.3.	Población y muestra.....	45
3.4.	Variables del estudio.....	46
3.5	Procedimientos, técnicas e instrumentos.....	52
3.6	Consideraciones éticas.....	52
3.7.	Limitaciones del estudio.....	53

CAPÍTULO IV. RESULTADOS.....	55
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....	80
Conclusiones.....	91
Recomendaciones.....	92
Referencias bibliográficas.....	93
ANEXOS	
Anexo n° 1.Abreviaturas usadas	106
Anexo n° 2. Ficha de Recolección de Datos.....	108
Anexo n° 3. Sistema histopatológico METAVIR.....	110
Anexo n° 4. Flujograma del tratamiento contra VHC.....	111
Anexo n° 5. Dosis de Interferón Pegilado alfa.....	112
Anexo n° 6. Protocolo de manejo de hepatitis C en HMC	113

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

	pág.
TABLAS	
Tabla nº 1. Parámetros del Score Child-Pugh.....	47
Tabla nº 2. Operacionalización de variables.....	50
Tabla nº 3. Casos y controles según grupo étnico.....	61
Tabla nº 4. Casos y controles según género.....	62
Tabla nº 5. Casos y controles según procedencia.....	63
Tabla nº 6. Casos y controles según ingesta alcohólica.....	65
Tabla nº 7. Casos y controles según carga de morbilidad.....	66
Tabla nº 8. Factores epidemiológicos con relación a RVS.....	68
Tabla nº 9. Casos y controles según IMC.....	69
Tabla nº 10. Casos y controles según transaminasemia.....	71
Tabla nº 11. Casos y controles según severidad de fibrosis.....	72
Tabla nº 12. Factores clínicos y de laboratorio con la RVS.....	73
Tabla nº 13. Casos y controles según subtipos.....	74
Tabla nº 14. Casos y controles según carga viral basal.....	75
Tabla nº 15. Factores virológicos y terapéuticos con la RVS....	78

GRÁFICOS

Gráfico n° 1. Estructura del VHC.....	21
Gráfico n° 2. Genoma del VHC.....	22
Gráfico n° 3. Distribución de genotipos del VHC.....	25
Gráfico n° 4. Ciclo replicativo del VHC.....	26
Gráfico n° 5. Distribución de la prevalencia del VHC.....	27
Gráfico n° 6. Historia natural de la infección por VHC.....	29
Gráfico n° 7. Antecedentes de riesgo de transmisión del VHC	64
Gráfico n° 8. Comorbilidad basal entre casos y controles.....	67
Gráfico n° 9. Severidad de hepatopatía según Child y MELD	70
Gráfico n° 10. Casos y controles según esquema de terapia... .	76
Gráfico n° 11. RVR y RVP entre casos y controles.....	77
Gráfico n° 12. RAMs reportados entre casos y controles.....	79

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

El virus de la hepatitis C (VHC) es un ARN virus de 30-60 nm que pertenece a la familia de los flavivirus y tiene especial tropismo por el hígado. La afectación hepática por el VHC es muy variable, desde cambios mínimos hasta hepatitis crónica, fibrosis extensa, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Asimismo, también puede ocasionar enfermedad extrahepática, como crioglobulinemia mixta esencial, disfunción tiroidea, porfiria cutánea tarda, uveítis, glomerulonefritis, vasculitis, entre otras más.

La transmisión del VHC se produce por las vías parenteral, sexual y vertical. La transmisión sexual es poco efectiva, a diferencia de la transmisión parenteral la cual ha demostrado ser muy efectiva. En países desarrollados, los usuarios de drogas intravenosas son las personas más susceptibles de contagiarse; mientras que, en países en desarrollo son los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en hemodiálisis los de mayor riesgo. Hasta un 10% de contagios ocurre por otros procedimientos médicos invasivos o no, como las endoscopias. La aplicación estricta de las normas bioseguridad es esencial en la prevención debido a que, hasta el momento, no hay vacuna efectiva disponible contra el VHC.

El diagnóstico de la infección crónica por VHC se realiza mediante pruebas serológicas de tamizaje, como por ejemplo el test de ELISA de tercera generación para el VHC, muy sensible y específico; no obstante, se requiere de pruebas de confirmación como el Análisis de Inmunoblot Recombinante (RIBA). Las pruebas moleculares son útiles para el diagnóstico del VHC en pacientes inmunosuprimidos y para la identificación de cada uno de los seis genotipos del VHC. La carga viral, obtenida por la Reacción en la Cadena de la Polimerasa (PCR) cuantitativa, se utiliza principalmente para guiar el tratamiento de la infección crónica del VHC.

El Hospital Militar Central (HMC) es una institución de salud de referencia nacional que atiende al personal militar del Ejército Peruano, activo y en retiro, así como también a sus familiares directos: esposas, padres e hijos. En la Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología de dicho nosocomio se ofrece tratamiento contra la infección crónica por el VHC con Interferón Pegilado (Peg IFN) y Ribavirina (RBV) a pacientes seleccionados a través de un protocolo institucional diseñado para tal fin. Esta unidad es una de las pocas en el país que tienen este tipo de programas de alto costo para brindar terapia farmacológica contra la hepatitis C crónica, cuya experiencia ha sido poco difundida.

Durante nuestra práctica clínica, como médico infectólogo del HMC, participamos de manera indirecta en el manejo y seguimiento del tratamiento a los

pacientes con infección crónica por el VHC. Sin embargo, debido al seguimiento cercano de algunos casos específicos, nos motivó el interés por desarrollar investigaciones en este campo del saber. En ese sentido, nos propusimos realizar este estudio analítico, de casos y controles, con la finalidad de determinar los factores asociados al éxito del tratamiento farmacológico.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores predictivos de respuesta al tratamiento contra la hepatitis crónica viral tipo C en pacientes atendidos en el HMC Lima Perú, durante los años 2006-2011?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La infección crónica por el VHC es un problema de salud pública, causa importante de cirrosis hepática y de muerte por cáncer hepático; y, hasta la fecha, no hay vacuna disponible que sea efectiva. Por ello, constituye un tema actual importante para la salud pública, que en el nivel local ha sido abordado principalmente desde el punto de vista epidemiológico y clínico, pero muy poco desde el enfoque terapéutico.

Las escasas publicaciones locales sobre la experiencia del tratamiento farmacológico para la infección crónica del VHC en los hospitales de EsSalud y de las Fuerzas Armadas y Policiales, lugares donde se ofrecen estos medicamentos, son del tipo descriptivos simples. Por tanto, esta investigación constituye uno de los trabajos analíticos, de casos y controles, pioneros en esta área de estudio.

Así, los resultados y conclusiones obtenidos de esta investigación pueden servir como datos de referencia y para un mejor entendimiento de la experiencia local sobre los factores asociados con el éxito o fracaso del tratamiento farmacológico combinado contra la hepatitis C crónica en nuestro medio. De esta manera, se puede recomendar algunas pautas para el seguimiento de pacientes en terapia y mejorar el éxito en su tratamiento. Asimismo, también sirven de base para el diseño de posteriores estudios de cohortes que puedan corroborar nuestros hallazgos.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general

Determinar los factores predictivos de respuesta al tratamiento farmacológico contra la hepatitis C crónica en pacientes atendidos en el HMC, Lima Perú, durante los años 2006 a 2011.

1.4.2. Objetivos específicos

- 1) Identificar los **factores epidemiológicos** de los pacientes con hepatitis C crónica asociados con la eficacia del tratamiento en el HMC, Lima Perú.
- 2) Señalar los **factores clínicos y de laboratorio** de los pacientes con hepatitis C crónica asociados con la eficacia al tratamiento farmacológico.
- 3) Determinar los **factores virológicos y terapéuticos** de los pacientes con hepatitis C crónica asociados con la eficacia del tratamiento en el HMC.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

En América Latina, los datos de prevalencia del VHC son insuficientes; no obstante, los reportes estiman la prevalencia desde 0,2% hasta 2,63%, según el país de la referencia: México (0,5-2%), Brasil (1,4-2,2%), Cuba (0,6-1,5%), Venezuela (0,9%), Colombia (0,6-0,97%), Bolivia (0,5%), Chile (0,2-1,15%) y Argentina (0,5-1,95%). En una población rural de Argentina se encontró una prevalencia de 5,7% y el análisis molecular filogenético detectó que se trataba de una misma cepa del VHC, lo que planteó la hipótesis de transmisión antigua por fuente común debido al empleo de agujas hipodérmicas reutilizadas. Alrededor del 45% de infectados por VHC en

Chile y Brasil no reportan fuente probable de infección, lo que aumenta la sospecha de transmisión iatrogénica por la realización de procedimientos médicos sin las adecuadas medidas de bioseguridad.¹

En Perú, no se conoce con exactitud la prevalencia global del VHC, pero se estima que sea baja, en alrededor del 1%, con un rango de variación que oscila entre el 0,8% a 1,2%, según datos obtenidos de población general y donantes de sangre.^{1,2} En una investigación realizada entre más de 15 mil donantes voluntarios de sangre en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima, la prevalencia del VHC fue de 0,8% entre 1998 y 2000, la mayoría del sexo masculino (80%).² Otro estudio, entre donantes sanguíneos de los Bancos de Sangre en hospitales del Ministerio de Salud (MINSA), estimó la prevalencia nacional del VHC en 0,25% para el año 2000 y en 0,60% para el 2001. En el año 2000, la prevalencia en la costa y selva fue de 0,28% y en la sierra de 0,20%; mientras que, en el 2001, la mayor prevalencia fue en la selva (0,89%), seguido de la costa (0,6%), y menor grado en la sierra (0,48%).³

De los Ríos y colaboradores⁴ señalan que entre grupos de riesgo para la infección por el VHC, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sin hemodiálisis presentan cifras de prevalencia comparables con la población general; así, en su estudio realizado en 99 pacientes con ERC en terapia conservadora en un hospital de Lima estiman la prevalencia del VHC en 1,01%.⁴ Loza y colaboradores⁵ señalan una prevalencia de 4,65% entre pacientes con ERC que ingresan por primera vez a hemodiálisis. No obstante, las cifras de prevalencia del VHC entre pacientes con ERC en hemodiálisis crónica son mucho mayores, se estima que varía desde el 60% al 90%.⁶ En otro estudio realizado entre 124 pacientes con ERC en hemodiálisis crónica en un hospital de Lima, se determina el 83,9% de prevalencia de anticuerpos contra el VHC.⁷ El riesgo de infección por el VHC aumenta con los años de diálisis y el número de transfusiones, y constituye un factor de impacto negativo para ser tributario de trasplante renal.⁸

Valdivia y colaboradores⁹ en un trabajo realizado para determinar la prevalencia del VHC entre trabajadoras sexuales del cono norte de Lima Perú, no detectan caso alguno entre 98 trabajadoras sexuales tamizadas para el VHC. Los autores justifican sus hallazgos por el hecho de que el 90% de ellas reportó uso adecuado de preservativos. En otra investigación, Guerra y colaboradores¹⁰ señalan el 2% de prevalencia del VHC entre 200 trabajadoras sexuales de Iquitos Perú, condición caracterizada por conductas sexuales de alto riesgo y no uso adecuado de preservativos. No obstante, esta diferencia en la prevalencia estaría en relación a la distribución geográfica de los casos, más que al riesgo de transmisión sexual atribuible al VHC.

Colichón y colaboradores¹¹ realizan un estudio en 2 769 trabajadores de salud del Perú, procedentes de 9 hospitales de Lima y 7 hospitales de las principales ciudades del país (Chiclayo, Trujillo, Arequipa y Cuzco). Los autores señalan la prevalencia nacional de 1,16% para el VHC, con la cifra mayor en Lima (1,23%) versus las provincias (0,91%). Los servicios de salud hospitalarios de mayor riesgo son: hemodiálisis (1,34% en Lima y 1,07% en provincias), laboratorio (1,79%), cirugía (1,4%) y gastroenterología (0,8%). Los profesionales de la salud (médicos y enfermeras) de hemodiálisis y los técnicos de laboratorio son los trabajadores de salud con mayor riesgo, debido al elevado nivel de contacto con fluidos y sangre contaminada.

Sánchez y colaboradores¹² plantean un estudio entre 1986 y 1994, con 1 438 muestras de donantes voluntarios de sangre, usuarios de hemodiálisis, pacientes con hepatitis aguda y crónica atendidos en hospitales de Lima y personas procedentes de Centros de Rehabilitación por Abuso de Drogas. Precisan entre el 11,7% y 15,6 % de serología positiva para VHC, con prevalencia muy baja entre donantes de sangre (de 0,8% a 1,1%) y muy alta en sujetos con ERC que reciben hemodiálisis (de 44% a 59%) y hemofílicos (de 60% a 80%). Los factores de riesgo identificados son: historia previa de transfusiones (OR= 29,8), trasplante de órgano sólido (OR= 9,1), historia de hepatitis (OR= 4,9), hospitalización previa (OR= 3,7), uso de drogas

parenterales (OR= 3,5), historia de cirugía mayor (OR= 2,6), acupuntura (OR= 2,1), procedimientos dentales (OR= 1,2) y uso de inyectables inseguros (OR= 1,04).

Chacaltana y Espinoza¹³ diseñan un estudio transversal de seroprevalencia y factores de riesgo para los virus de la hepatitis B (VHB) y VHC entre personal militar de la Fuerza Aérea del Perú durante el período de octubre a diciembre de 2007; luego de encuestar a 3 343 militares sanos, principalmente varones. El tamizaje determina 0,21% de prevalencia para el VHC; 0,33% para el antígeno de superficie del VHB (AgsVHB); y 0,58% para el anticuerpo contra el antígeno core del VHB (AbcVHB). Los autores no detectan factores de riesgo relacionados con la infección crónica por el VHC entre los sujetos del estudio, a diferencia de la conducta sexual de riesgo (OR= 6,3) y el uso de tatuajes (OR= 5,5) que lo relacionan con riesgo de infección por el VHB.

Bastante¹⁴ realiza una investigación descriptiva transversal de incidencia y factores de riesgo relacionados a la infección por el VHC entre militares atendidos en el Hospital Militar Central (HMC) entre los años 2004 y 2005. El autor estima la incidencia del VHC en 0,049% entre el personal militar encuestado durante el período del estudio. Asimismo, señala que los factores de riesgo más comunes son: haber tenido múltiples parejas sexuales (63%), tatuajes (41%) y transfusiones (35%). Entre los factores de riesgo menos frecuentes señala: antecedente de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) (15%), reporte de conducta sexual de riesgo (13%), exposición ocupacional (7%), presencia serología reactiva para el VHB (2%) y uso de hemodiálisis (2%).

Chirinos y colaboradores¹⁵ desarrollan un estudio retrospectivo en pacientes con hepatitis C crónica en terapia farmacológica con Interferón Pegilado alfa (Peg IFN- α) y Ribavirina (RBV) en un hospital de Essalud de Arequipa durante los años 2004 al 2006. Los autores incluyen en su análisis 20 sujetos, previamente seleccionados, con edades comprendidas entre los 50 y 59 años, principalmente mujeres (75%), con diagnóstico y tratamiento de hepatitis C

crónica; entre quienes se señala los siguientes antecedentes de riesgo: transfusión sanguínea (45%), cirugía previa (35%) y accidente laboral (10%). Este trabajo es uno de los pocos que incluye una serie nacional de pacientes con hepatitis C crónica en terapia, pero solo se refiere a los aspectos epidemiológicos de los sujetos del estudio.

Ospina y colaboradores¹⁶ publican un estudio retrospectivo que incluye 272 pacientes adultos con infección crónica por el VHC tratados por 24-48 semanas con Peg IFN- α y RBV, y seguimiento por un período 24 semanas postratamiento; atendidos en un hospital español de referencia entre los años 2002 y 2008. Los investigadores señalan, basados en el análisis univariado, que la eficacia de la terapia, medida por la respuesta viral sostenida (RVS), fue mayor en menores de 40 años (84,4%), con carga viral pretratamiento menor de 500 mil UI/mL (86,9%), genotipo no-1 (86,4%), pacientes no cirróticos ni precirróticos (76,5%), con respuesta virológica rápida (RVR) (91,4%) y respuesta virológica precoz (RVP) (83,8%) ($p < 0,01$). A través del análisis multivariado, precisan que solo el genotipo y la RVP influyen sobre la eficacia a la terapia o RVS.

Cuenca¹⁷ realizan un estudio observacional prospectivo para determinar los factores predictivos de respuesta al tratamiento farmacológico contra el VHC, en una cohorte de 325 pacientes consecutivos que completan tratamiento con IFN α y RBV contra la infección crónica por VHC genotipo 1, seguidos en la Unidad de Hígado del Hospital Clínico San Carlos de Madrid España, entre los años 2000 y 2007. Según el análisis multivariante, los factores basales con capacidad predictiva independiente de la RVS identificados son el subtipo viral, la carga viral, el valor de la γ -glutamyltransferasa, el cociente TGO/TGP, el recuento de plaquetas y el colesterol plasmático. Asimismo, sugiere que la mala tolerancia al tratamiento actual y la variabilidad de la respuesta al mismo hace necesario disponer de criterios pronósticos de respuesta útiles para una práctica clínica adecuada.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*, afecta de manera preferente al hígado y se inactiva con disolventes orgánicos, la luz ultravioleta y el calor. Fue identificado y caracterizado por Michael Houghton y colaboradores (California, 1989) después de múltiples investigaciones en la búsqueda del virus de la hepatitis no A - no B, reconociéndose como la causa principal de este tipo de hepatitis y una de las más importante de las hepatitis crónicas. El VHC ha sido el primer virus descubierto por clonación molecular sin el uso de métodos biológicos o biofísicos. La reconstrucción de su genoma se realizó a través de la clonación de ADN complementario de muestras de ARN presentes en el suero de un chimpancé infectado. El ADN clonado se expresó en *Escherichia coli*, en busca de un clon que expresase polipéptidos que reaccionaran con los anticuerpos presentes en el suero de enfermos de hepatitis no A- no B.^{18,19.}

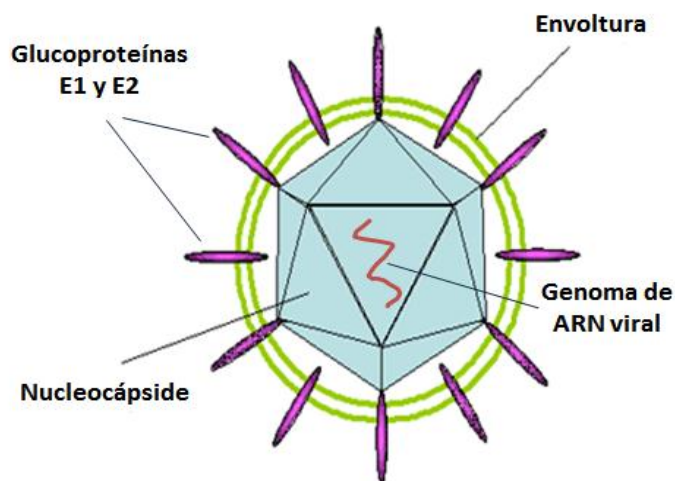


Gráfico n° 1. Estructura del virus de la hepatitis C.²⁰

La familia *Flaviviridae* comprende tres géneros: *Pestivirus*, *Flavivirus* y *Hepacivirus*, siendo el VHC el único miembro de este último. El virión del VHC tiene un genoma ARN de cadena única y sentido positivo, rodeado por una nucleocápside icosaédrica (core) y una envoltura lipoproteica (ver gráfico n° 1).^{18-20.}

El genoma viral de 9,6 Kb consta de una sola región de lectura abierta *ORF* (*Open Reading Frame*) que codifica una poliproteína de 3011 aminoácidos y dos regiones no codificantes en los extremos 3' y 5' (ver gráfico n° 2). A partir de la región codificante *ORF* se forman las proteínas víricas estructurales y no estructurales. El extremo 5' (341 nucleótidos) es importante para el inicio de la traducción y replicación viral, se utiliza en el desarrollo de la PCR diagnóstica y es diana de potenciales agentes antivirales. El extremo 3' (dos regiones de 40 y 98 nucleótidos) interviene en el inicio de la replicación de la cadena de polaridad negativa y en la unión con ciertas proteínas celulares.^{20-22.}

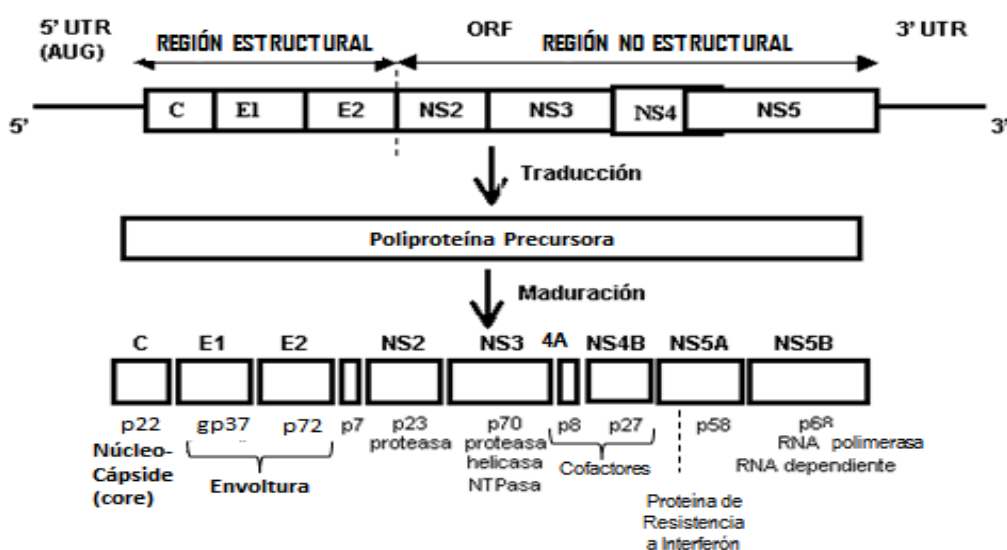


Gráfico n° 2. Genoma del virus de la hepatitis C^{17,21}

Las **proteínas estructurales**, incluyen: la proteína de la nucleocápside y dos glucoproteínas de cubierta: E1 (37 kD) y E2 (72 kD); estas participan en la adhesión a las membranas celulares del huésped. Junto a E2 se sintetiza una pequeña proteína P7 (7 kD) de función desconocida. Se han descrito regiones hipervariables en *E1* y *E2* denominadas *HVR1* y *HVR2*, las cuales mutan espontáneamente durante la infección y explica la presencia de cuasiespecies en un mismo individuo. La nucleocápside se sintetiza a partir de la región core *C* (22 kD, 173 aa) y participa en el ensamblaje, encapsulación y unión de las regiones E1 y E2, en la modulación de la respuesta inmune y supresión de la síntesis de proteínas previa al inicio de la replicación viral.^{17,21.}

Las **proteínas no estructurales**, denominadas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B tienen función no bien conocida, pero se han relacionado con la replicación viral. La región genómica *NS2* codifica una autoproteasa. La región *NS3* codifica una serín proteasa y una proteína ARN helicasa, además es una de las regiones más estables. La región *NS4* codifica cofactores de las serín proteasas y la *NS5* dos proteínas: la NS5A, que contribuye en la replicación viral y participa en la resistencia del genotipo 1 al tratamiento con Interferón (*Región Determinante de la Sensibilidad a Interferón, ISDR*); y la NS5B, que interviene en la síntesis de una ARN polimerasa ARN-dependiente.^{17,21.}

Las partículas virales tienen un tamaño de 30-60 nm de diámetro, presentan una tasa de replicación de 10^{12} viriones por día y elevada tasa de mutaciones; así, se conforman cuasiespecies con capacidad de evadir el sistema inmune y sostener una infección persistente. La heterogeneidad intragenómica origina las cuasiespecies virales; mientras que, la intergenómica da origen a los genotipos y subtipos del VHC. Los dos factores principales de la variabilidad genética son la elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la ARN polimerasa responsable de replicación. La probabilidad de una mutación puntual es del orden de 10^{-4} , de una mutación doble de 10^{-11} y la producción diaria es 3 300 viriones distintos del virus parental. De allí que, la población viral que infecta a un individuo es una mezcla heterogénea de

genomas muy relacionadas entre sí, con una homología del 98%, conocidos como cuasiespecies. La alta variabilidad genética del VHC explica la dificultad de obtener una vacuna eficaz contra el virus.^{23,24.}

El VHC posee una marcada variabilidad genética. El grado de variabilidad no es homogéneo a lo largo de todo su genoma porque no todas las regiones tienen la misma capacidad de mutar. Las regiones más estables del genoma son las no codificantes, es decir, los extremos 5' y 3'. En la región *ORF* los genes más estables son los que codifican las proteínas del core y proteínas NS3 y NS4; mientras que, las zonas más variables son las que codifican la envoltura (E1 y E2/NS1), con dos regiones hipervariables, y las proteínas no estructurales. La respuesta del huésped se centra sobre las proteínas de la cubierta y los cambios en las regiones hipervariables origina modificaciones de la cubierta que permiten al virus escapar de los anticuerpos neutralizantes sintetizados por el organismo ante su presencia, eludiendo la respuesta inmune del huésped y así provocar la cronificación de la infección.^{23,24}

Los **genotipos** son poblaciones virales cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69%, hasta la fecha se han descrito seis genotipos mayores del VHC y hasta 11 genotipos distintos según la clasificación de Peter Simmonds. Estos se designan con números arábigos del 1 al 6 (genotipo 1, genotipo 2, etc.). Dentro de un mismo genotipo, cuando el grado de homología es de 77-80% se denominan **subtipos** y se designan con una letra minúscula que sigue al número del genotipo (subtipo 1a, subtipo 1b, etc.). Hasta el momento se han descrito más de 100 subtipos diferentes del VHC.^{25,26.}

Los genotipos 1, 2 y 3 están mundialmente distribuidos, sobretudo en Europa, Estados Unidos y Japón; siendo los subtipos 1a y 1b causantes del 60-70% de todas las infecciones. El subtipo 1a se distribuye en América, Australia y al norte Europa; mientras que, el 1b se encuentra en Japón y sur-este de Europa. En Europa el subtipo más frecuente es el 1b que supone el 50% de los casos (70% en España); mientras que, el subtipo 1a es más frecuente en Estados Unidos y Sudamérica. El genotipo 2

se distribuye más en Europa y Asia que en América; mientras que, el genotipo 3 es frecuente en el Reino Unido y sudeste asiático. El genotipo 4 es común en Egipto y medio oriente, el genotipo 5 en Sudáfrica y el genotipo 6 en el Sudeste Asiático (ver gráfico n° 3).^{25,26.}

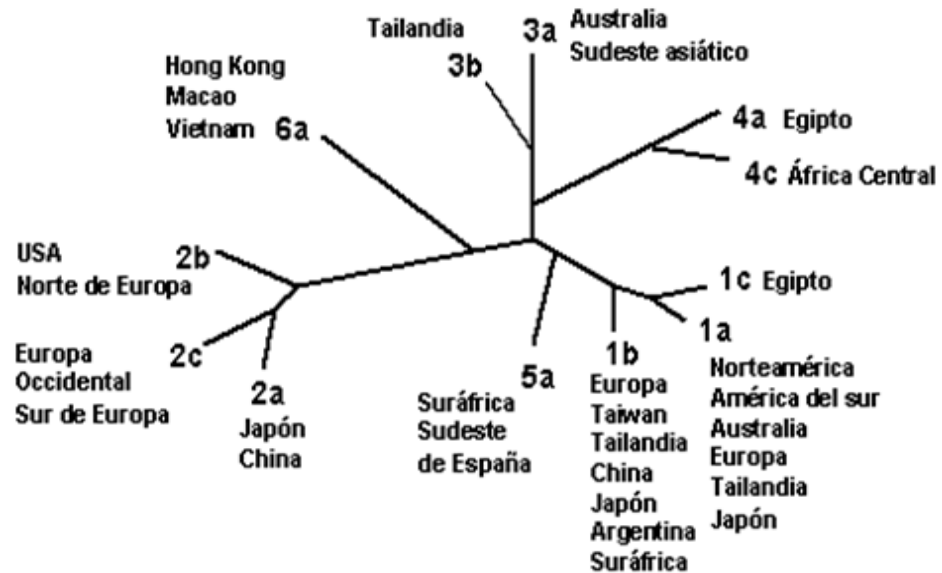


Gráfico n° 3. Distribución de genotipos y subtipos del VHC²³

El mecanismo de replicación del VHC no se conoce con exactitud. El virus una vez que entra en el citoplasma de la célula huésped, pierde la cubierta y el genoma viral (ARN viral de sentido positivo) actúa como molde de transcripción de una molécula de ARN complementario negativa. Esta molécula negativa sirve a su vez como molde para la síntesis de la molécula de ARN genómico positiva. Este nuevo ARN viral se hace cargo de la maquinaria del hepatocito para fabricar proteínas virales. Las enzimas capaces de realizar estos pasos, serían proteínas codificadas por el propio virus. Luego se produce el ensamblaje de las proteínas virales y ARN viral para producir viriones de VHC que son liberados al exterior de la célula para reiniciar

el ciclo (ver gráfico n° 4). La serin proteasa NS3 junto con su cofactor la proteína NS4A conforman el complejo proteico NS3/4A, diana de los nuevos Antivirales de Acción Directa (DDA) contra el VHC.^{17,27.}

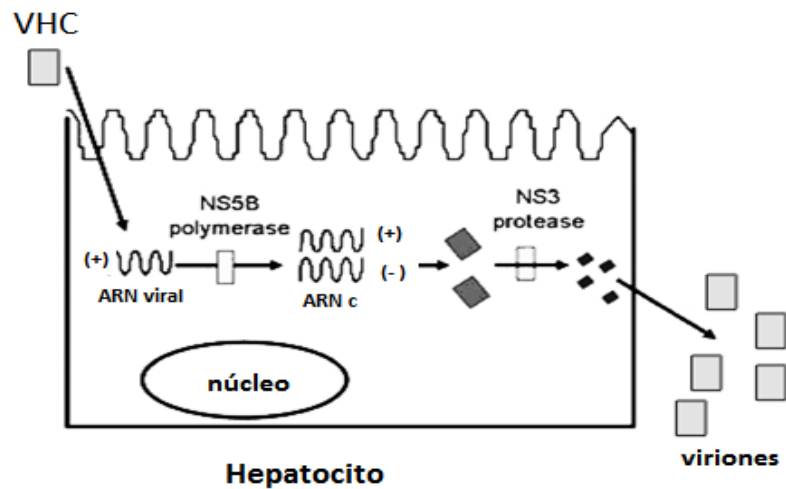


Gráfico n° 4. Ciclo de replicación del VHC²⁷

El contagio por el VHC suele pasar inadvertido y es una enfermedad, en general, asintomática en sus inicios, solo en algunos casos se detecta ictericia y daño hepatocelular manifiesto. No obstante, una vez establecida la infección se torna persistente en la mayoría de pacientes (80%). La progresión de la enfermedad es silente, suele diagnosticarse en controles rutinarios o alertados por una elevación discreta de las enzimas hepáticas. La afectación crónica hepática por este virus es muy variable, desde cambios tisulares mínimos hasta hepatitis crónica, fibrosis extensa, cirrosis y carcinoma hepatocelular.^{28-30.}

2.2.2. Hepatitis C crónica

La prevalencia global estimada del VHC es alrededor del 3%; se calcula entre 150-200 millones de personas afectadas en el mundo, 350 mil fallecidos por año debido a este mal, y es la principal condición para indicación de trasplante hepático. La infección por el VHC presenta tasas de prevalencia variables de un país o región a otra (ver Gráfico n° 5).^{31,32.}



Gráfico n° 5. Distribución mundial de la prevalencia del VHC¹⁷

Egipto (15%), Pakistán (4,8%) y China (83,25%) son los países con prevalencia más elevada. En las zonas rurales del delta del río Nilo (Egipto) se detecta la prevalencia mundial más alta (22%). Estados Unidos, Australia, Turquía, Italia, Japón y España presentan prevalencias entre 1,0% y 1,9%, pero existe entre ellos diferencias según grupos etáreos; por ejemplo, en Estados Unidos y Australia, la frecuencia más alta (dos tercios de todas las infecciones) se presenta entre los 30 y 49 años; mientras que, en España, Turquía, Italia, Japón y China, la prevalencia aumenta con la edad; así, los adultos de 50 años o más representan la mayoría de los casos.^{17,31.}

La transmisión del VHC se produce por las vías parenteral, sexual y vertical. La transmisión parenteral es la más relevante, puede ser por transfusiones, trasplante de órganos, uso de drogas por vía parenteral y hemodiálisis. Además, aquí se incluye el accidente ocupacional y la transmisión nosocomial iatrogénica por procedimientos médicos invasivos o quirúrgicos. En países desarrollados, los usuarios de drogas intravenosas, quienes intercambian jeringas, son los más susceptibles de contagio; caso contrario, ocurre en países en desarrollo donde son los pacientes con ERC en hemodiálisis los de mayor riesgo (10-60%). Los genotipos 1a y 3a son los más frecuentes entre usuarios de drogas por vía parenteral. Hasta un 10% de contagios ocurre por procedimientos quirúrgicos, dentales y otros procedimientos médicos, como las endoscopias. La aplicación estricta de las medidas de bioseguridad es fundamental para prevenir su transmisión, considerando que no existe vacuna disponible que sea efectiva.^{33-35.}

La transmisión sexual ocurre por relaciones sexuales no protegidos, pero es poco eficiente en comparación con la transmisión parenteral. El grado de transmisión y las circunstancias del contagio de la transmisión por vía sexual son aspectos muy polémicos. Se estima que entre 15-20% de casos de hepatitis C aguda tendría la transmisión sexual como única posible vía de transmisión; no obstante, no existe evidencia de transmisión sexual en pareja estable homosexual o heterosexual. También es controversial la transmisión intrafamiliar por compartir utensilios de aseo como máquinas de afeitar y cepillos de dientes; sin embargo, la prevalencia intrafamiliar se estima entre 3-5%. Del mismo modo, el uso de tatuajes y “piercings” se consideran factores de riesgo, pero faltan estudios epidemiológicos que demuestren con claridad su relación de asociación causal con la transmisión del VHC.^{17,34.}

El índice de transmisión perinatal del VHC es del 4-7% por embarazo y ocurre cuando el ARN viral es detectable en el suero materno durante el parto. La transmisión estaría en relación a niveles elevados de carga viral. El trabajo de parto prolongado, la ruptura prematura de membranas y la monitorización fetal interna se

relacionan con riesgo aumentado de transmisión del VHC. No obstante, el parto vaginal, la cesárea y la lactancia materna no se relacionan con tasas mayores de transmisión del VHC.^{17,19.}

La infección aguda por el VHC es por lo común asintomática u oligosintomática. Tras la infección primaria, la mayoría de pacientes permanecen infectados y desarrollan infección crónica (60-80%); sin embargo, unos pocos sujetos curan espontáneamente de la infección (15-20%). La enfermedad progresa muy lentamente, con pocos o ningún síntoma, y solo se manifiesta con el aumento de la fibrosis que se produce en el hígado. Entre el 20-30% de personas crónicamente infectadas desarrolla cirrosis después de 20-30 años de infección (ver Gráfico n° 6).^{30,36}

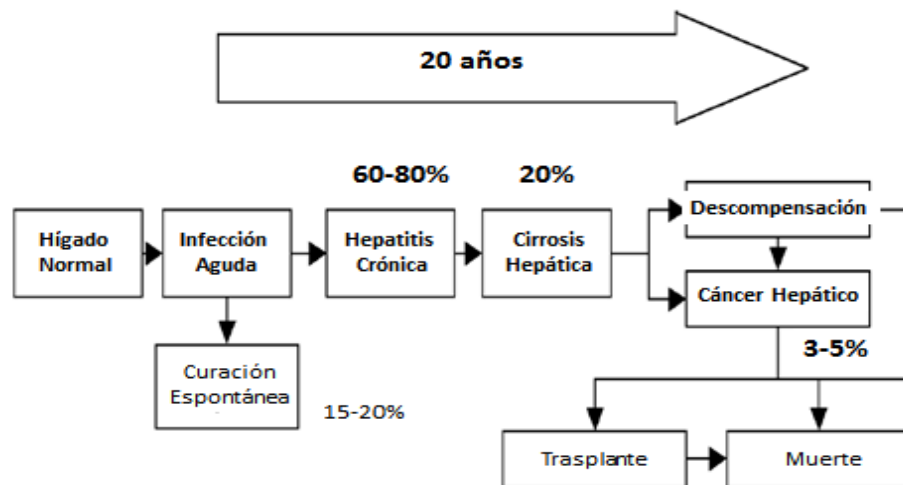


Gráfico n° 6. Historia natural de la infección por VHC³⁶

Se estima que la infección crónica por VHC es una de las causas frecuentes de enfermedad hepática avanzada, manifestada sobretudo como cirrosis y, menos frecuente, como hepatocarcinoma. Se calcula que 57% de casos de cirrosis hepática y 78% de cáncer primario del hígado se deben a infecciones por los virus de la hepatitis B y C. El VHC es responsable del 27% de casos de cirrosis y del 25% de casos de hepatocarcinoma.^{20,32}

La infección crónica por el VHC también está involucrada en el desarrollo de procesos extrahepáticos como crioglobulinemia mixta esencial, purpura trombocitopénica, glomerulonefritis membranoproliferativa, artritis seronegativa, síndrome de Sjögren porfiria cutánea tarda, eritema nodoso, vasculitis cutánea necrotizante, síndrome de Behcet, uveítis, vasculitis pulmonar, disfunción tiroidea, diabetes mellitus y otros procesos inmunológicos.^{37-39.}

La cronicidad de la infección por el VHC se ha relacionado con la diversidad genética del virus y su alta tasa de mutaciones que le permiten evadir constantemente del reconocimiento inmune. Los factores del huésped relacionados con el aclaramiento son: la presencia del alelo HLA-DRB1 y DQB1 específicos, los títulos altos de anticuerpos contra las proteínas estructurales del virus, la persistencia de una respuesta VHC específica de las células T CD4 y las personas de raza blanca con niveles relativamente bajos de viremia durante la infección aguda.^{17,40.}

Los pacientes con infección crónica por el VHC por lo general están asintomáticos o tienen síntomas leves inespecíficos como astenia, anorexia, malestar general, molestias leves en hipocondrio derecho, mialgias, artralgias y pérdida de peso. La presencia y magnitud de la sintomatología en los sujetos contagiados parece depender fundamentalmente del nivel de información que posea el paciente sobre la enfermedad, más que de su estado objetivo de compromiso biológico. Los síntomas muy rara vez incapacitan y es difícil atribuirlos exclusivamente a la afectación hepática, aunque sí se reporta una disminución de la calidad de vida, en parte ocasionado por el conocimiento del diagnóstico de la enfermedad.^{40,41}

En el nivel bioquímico, existe una alta variabilidad de las concentraciones de transaminasas séricas: son normales en un tercio de los pacientes (30-40%) y en el resto de ellos solo se presenta una elevación leve y fluctuante. Se estima que solo en la cuarta parte de los casos se presenta la concentración de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) mayor de dos veces el límite superior de la normalidad. Asimismo, no existe correlación entre los niveles de transaminasas y la histología hepática; por lo común, se observa la bioquímica hepática sérica normal con daño histológico de grado leve. Sin embargo, la presencia de transaminasemia persistente indica que la enfermedad se encuentra en actividad, que es potencialmente progresiva y por tanto requiere de tratamiento farmacológico.^{19,26.}

El porcentaje de pacientes con hepatitis C crónica que evoluciona a cirrosis en los siguientes 20 años no ha sido posible establecer con claridad: los estudios retrospectivos señalan entre 17% y 55%; en cambio, los trabajos prospectivos señalan entre 7% y 16%. Esta diferencia es atribuible al sesgo de selección de los pacientes inherente al tipo de investigación realizado. Además, la mortalidad general a largo plazo no es significativamente distinta entre infectados y no infectados por VHC; no obstante, la mortalidad por causa hepática es mayor en los infectados por VHC, pero es baja en términos absolutos, y ocurre más frecuente entre sujetos bebedores excesivos de alcohol.^{19,42.}

La susceptibilidad de las personas a la progresión de la enfermedad por hepatitis viral C se explica por diferentes factores de riesgo asociados con la progresión rápida a cirrosis:¹⁷

1. Producción de citoquinas profibrogénicas (TGF β 1, angiotensina II).
2. Adquisición de la infección después de los 40 años.
3. Coinfección con VHB, VIH u otra forma de inmunosupresión subyacente.
4. Consumo de alcohol.
5. Consumo de marihuana.

6. Respuesta inmunitaria celular específica frente al VHC.
7. Coinfección con varios genotipos del VHC.

El **diagnóstico** de la hepatitis C crónica se realiza mediante pruebas serológicas de tamizaje, como la detección de anticuerpos anti-VHC mediante ensayos inmuno enzimáticos: EIA (Enzyme Immuno-Assay) o ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Las pruebas de ELISA de tercera generación para VHC, utilizadas desde el año 1996, detectan anticuerpos dirigidos contra epítopes localizados en el core (nucleocápside) y las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5; así, alcanzan una sensibilidad y especificidad del 98 y 99% respectivamente, con reducción del período de ventana hasta una semana y presentan buena relación costo-beneficio.^{43,44.}

Las pruebas de cribado requieren confirmación con el Análisis de Inmunoblot Recombinante (RIBA, Recombinant Immuno-Blot Assay), una prueba de inmunotransferencia con antígenos recombinantes y péptidos sintéticos VHC codificados que han sido inmovilizados como bandas individuales en las tiras de análisis. En pacientes inmunocompetentes con resolución espontánea de la infección por el VHC, los anticuerpos anti VHC pueden persistir toda la vida o bien ir disminuyendo paulatinamente y desaparecer en algunos años.^{44,45.}

La carga viral definida por PCR cuantitativo (ARN VHC) y determinada mediante RT-PCR (Transcriptasa Reversa con PCR) o b-DNA (Sistema “Branched”), no define el diagnóstico porque un resultado negativo no excluye la infección, pero un resultado positivo lo confirma, hecho muy útil cuando las pruebas serológicas no son concluyentes, por ejemplo en el caso de los pacientes inmunosuprimidos severos o durante la infección aguda. La carga viral (ARN VHC) se utiliza principalmente para guiar el tratamiento farmacológico. En la actualidad, la detección del ARN VHC se realiza por PCR en tiempo real que permite la amplificación y detección a la vez, es mucho más sensible y rápida que las pruebas cualitativas, con un límite inferior de detección de 15 UI/mL.^{46-48.}

Las pruebas moleculares también son útiles para la identificación de cada uno de los seis genotipos del virus y de algunos subtipos; se busca amplificar y detectar regiones específicas del genoma (core, NS4, NS5 y el extremo 5') porque en esta zona es donde se pueden localizar con mayor exactitud las diferencias que caracterizan a los distintos genotipos y subtipos. La región 5' no codificante o región 5' UTR es la más utilizada. Los métodos serológicos difundidos para determinar el genotipo tienen el inconveniente de la falta de sensibilidad (20% no tipificable) y reactividad cruzada.^{17, 25.}

La prueba que mejor determina el pronóstico y fase evolutiva de la enfermedad es la **biopsia hepática** percutánea. El análisis histológico determina el grado de la lesión hepática, permite establecer el pronóstico de la infección, la urgencia del tratamiento y predecir la respuesta del mismo. En pacientes con infección por el genotipo 1, una biopsia hepática es útil si hay poca evidencia clínica de enfermedad avanzada y si el paciente tiene duda de someterse a tratamiento. No obstante, la biopsia hepática tiene el inconveniente de ser un examen invasivo y no se considerada como requisito obligado para el tratamiento.^{49-51.}

La lesión histológica más frecuente se caracteriza por infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta y en el parénquima periportal, asociado a una necrosis más o menos extensa de los hepatocitos de la membrana limitante con diferentes grados de fibrosis. La inflamación leve (daño portal o extensión periportal focal) sin fibrosis presenta un riesgo anual de desarrollo de cirrosis de sólo el 1,2%; en aquellos con actividad moderada es de 4,6%, siendo ésta de más del 90% a los 20 años, y por último, la mayoría de personas con actividad inflamatoria severa evolucionan a cirrosis en los siguientes 10 años. Los sistemas de clasificación más utilizados para el estudio histopatológico de la biopsia hepática son METAVIR e Ishak. En el sistema METAVIR se evalúa la actividad histológica (necrosis progresiva más necrosis lobular) y el grado de fibrosis (F), esté último va desde la ausencia de fibrosis (F0) hasta la cirrosis (F4) (ver anexo n° 3).^{52,53.}

La hepatitis C crónica es un proceso difuso y no homogéneo. La biopsia hepática evalúa solo una fracción muy pequeña del hígado, por ello, sería un método poco útil, además de ser cruento y poco aceptado. Surge la necesidad de sistemas no invasivos de evaluación de fibrosis hepática. Existe diversos sistemas de evaluación clínica (API, APRI, Model-3, GUCI, Fib-4, Fibroindex, Fibrotest, índice TGO/TGP, índice de Forns, índice de Sidney, King Score, etc.) basados en parámetros clínicos y paraclínicos (plaquetas, transaminasas, γ -glutamilttransferasa, colesterol, INR, etc.) para la estimación indirecta de fibrosis. También se han desarrollado métodos que incluyen técnicas de ayuda por imágenes o ultrasonido; por ejemplo el Fibroscán, una técnica de elastografía transitoria mediante la cual se mide la rigidez hepática a través del registro de la respuesta tisular a una onda de choque. No es invasiva, tiene buena aceptación y posee su máxima eficacia en los estadios extremos, pero no discrimina bien en los estadios intermedios.^{49,54.}

No existe signo, síntoma o prueba de laboratorio que determine el diagnóstico de cirrosis. No obstante, algunos hallazgos físicos y de laboratorio pueden sugerirlo, como son: elevación de la bilirrubina sérica (40%), hipoalbuminemia (20%) y trombocitopenia asociado a esplenomegalia. Las complicaciones de la cirrosis incluyen ascitis, varices esofágicas y encefalopatía. La supervivencia de un paciente con cirrosis compensada se reduce de 95% a los 3 años hasta 80% a los 10 años. En la cirrosis descompensada, la supervivencia del 60% a los 3 años disminuye a 50% a los 10 años. Cuando hay complicaciones de la cirrosis el tratamiento indicado es el trasplante hepático. La supervivencia postrasplante se estima entre el 60 y 80% a largo plazo.^{17,55.}

La alfafetoproteína puede elevarse ligeramente en la infección crónica por el VHC (43% entre 10-100 ng/L) y no implica necesariamente carcinoma hepatocelular ni cirrosis. Sin embargo, ante un hallazgo del valor elevado de alfafetoproteína se requiere descartar cáncer hepático. A diferencia de lo que ocurre con el VHB, en la hepatitis C el carcinoma hepatocelular aparece sobre la cirrosis. La asociación entre hepatocarcinoma y VHC, solo se puede evidenciar en el seguimiento en el largo

plazo, sobretudo los pacientes con factores de riesgo que han derivado en cirrosis son quienes presentan tasas elevadas de hepatocarcinoma. La edad avanzada, el género masculino, el consumo de alcohol, la presencia de diabetes mellitus y el estatus socioeconómico bajo son factores de riesgo asociados al hepatocarcinoma. El pronóstico del carcinoma hepatocelular es extremadamente ominoso una vez establecido el diagnóstico.^{42,56.}

2.2.2. Tratamiento contra la Hepatitis C crónica

El objetivo del tratamiento contra el VHC consiste en la prevención de las complicaciones tardías de la enfermedad a través de la erradicación de la infección. Esto se logra cuando se alcanza una Respuesta Viral Sostenida (RVS), definida esta como la ausencia de viremia en el paciente luego de 6 meses después de haber finalizado el tratamiento completo. Aunque algunos estudios sugieren que puede detectarse ocasionalmente material genético del VHC en sujetos teóricamente curados por VHC, en la práctica la RVS se considera como sinónimo de curación y erradicación del VHC. Los beneficios a largo plazo de lograr la RVS son evidentes, ya que se evidencia la mejora de las lesiones histológicas, reducción del número de cáncer hepático y disminución de la mortalidad de causa hepática.^{57-59.}

El tratamiento de la hepatitis C crónica ha evolucionado desde la monoterapia hasta la terapia combinada, lo cual demostró mayor eficacia (15% vs 55%) y menor tasa de abandonos (19% vs 13%), respectivamente. La RVS aumentó desde 8-15% con IFN α convencional hasta 35-43% con el uso combinado asociado con Ribavirina (IFN α convencional + RBV). Los IFN α son potentes citoquinas con efectos antivirales, inmunoreguladores y antiproliferativos complejos. Su indicación antiviral más difundida es para hepatitis crónicas B y C; pero también, es útil en infecciones por rinovirus, sarcoma de Kaposi, condiloma acuminado, enfermedad por citomegalovirus, papilomavirus y virus de la varicela zoster. El IFN α actúa sobre los receptores de membrana de los hepatocitos, causando la transcripción de múltiples

complejos IFN-ARNm que salen del núcleo y codifican las proteínas que alteran el metabolismo celular e interfieren con la replicación viral y la síntesis de proteínas, inhibiendo de esta forma la replicación del VHC.^{60,61.}

El IFN α pegilado (Peg IFN α) es la unión del IFN α con polietilenglicol (Peg), para reducir la velocidad de absorción y disminuir el aclaramiento renal y celular del IFN α , en consecuencia una mayor vida media y de biodisponibilidad sin pérdida de su actividad biológica. Todo esto se traduce en la mejora de su tolerancia y un incremento significativo de su eficacia o RVS. En la actualidad, se dispone de dos formas de Peg IFN α : IFN alfa-2a, IFN α unido a una cadena ramificada de Peg de 40 kD (Pegasys®, Roche Pharmaceuticals); e IFN alfa-2b, IFN α ligado a una cadena lineal de Peg de 12 kD (Peg-Intron®, Schering-Plough Corporation). En ambas formas de Peg IFN α , la vida media prolongada permite administrarse vía subcutánea una vez por semana. Asimismo, ambos son relativamente seguros y presentan un perfil de efectos adversos semejante al IFN α convencional, no pegilado.^{60,62.}

La ribavirina (RBV) es un nucleósido análogo de la guanina (fórmula: C₈ H₁₂ N₄ O₅; peso molecular: 244,2 Daltons) con espectro antiviral amplio, activo contra el virus de la fiebre Lassa, virus sincitial respiratorio, virus de la influenza y VHC. Su mecanismo de acción no está bien definido, pero se describen varios efectos, como: inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa a través de la depleción de los niveles de intracelulares de trifosfato, inhibición del extremo no codificante 5' del ARN, inhibición del ARNm-guanililtransferasa y con ello la inhibición del ARN vírico y ARN polimerasa, alteración entre el balance de citoquinas proinflamatorias (Th1 like) y antiinflamatorias (Th2-like), inducción de mutaciones del ARN y disminución de la infectividad del VHC.^{63,64.}

La RBV es de administración vía oral con buena tolerancia. Su administración en monoterapia contra el VHC solo logra el control bioquímico transitorio pero no de la viremia, por lo que, solo se recomienda en terapia combinada junto con IFN α . Su dosis en tratamiento combinado es de 800 mg/día para los genotipos 2 y 3, y de 1000-

1200 mg/día para los genotipos 1 y 4. El ajuste de la dosis según el peso del paciente es un factor que mejora su perfil de seguridad y la RVS, y también se describe la mayor concentración de RBV a la 4ta semana de terapia como un factor predictivo de buena RVS.^{63,64.}

Desde el Consenso de hepatitis C del 2002, realizado por el Instituto de Salud de los Estados Unidos, se estableció como tratamiento el uso de IFN alfa convencional (3 MIU tres veces/sem, vía subcutánea) y RBV (800-1200 mg/día, vía oral). Ahora se prefiere el IFN α en su forma pegilada (Peg IFN) por su vida media prolongada, con igual o mejor eficacia, que permite administrarse vía subcutánea una vez por semana: 180 μ g/sem de Peg IFN α -2a o 1-1,5 μ g/Kg/sem de Peg IFN α -2b (ver tabla en anexo n° 5). Este esquema, se ratificó en la guía de la AASDL (siglas en inglés de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas) y de la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado). El esquema estándar convencional (Peg IFN α + RBV) se administra durante 24 semanas, para los genotipos 2 y 3, y 48 semanas para los genotipos 1, 4, 5 y 6. Así, se logra una eficacia del 30-50% para el genotipo 1 y del 80% o más para los genotipos 2 y 3.^{65-69.}

El impacto del genotipo en la patogénesis de la enfermedad hepática es sujeto de controversia, pero la influencia del genotipo en la respuesta al tratamiento con IFN está bien establecida: es pobre para el genotipo 1 (40%), favorable para los genotipos 2 y 3 (70-80%); e intermedia para el genotipo 4 (50%). En consecuencia, la indicación, duración y dosis de RBV a usar en el tratamiento combinado se decide según el genotipo de VHC implicado.^{24,70.}

La eficacia del tratamiento contra VHC se establece mediante la RVS; o sea, la viremia no detectable a las 24 semanas después de haber terminado el tratamiento farmacológico combinado por 24-48 semanas. La RVS se correlaciona con la no progresión histológica y bioquímica de la hepatopatía crónica; y la prevención o surgimiento de las complicaciones tardías. La sola Respuesta Viroológica Final

(RVF), es decir la negativización de la viremia al concluir el tratamiento de 24-48 semanas, no garantiza la supresión persistente de la viremia.^{65-69.}

Los factores pronósticos de respuesta al tratamiento, entre otros, incluyen:⁴²

1. Edad. La edad menor de 40 años se asocia a mejor RVS en comparación con la mala RVS de pacientes con edad mayor a 40 años.
2. Género. El género femenino se asocia a mejor RVS frente al género masculino, que se relaciona con peor respuesta.
3. Fibrosis hepática. La ausencia de fibrosis o solo fibrosis portal se asocia a respuesta favorable. Por ejemplo, la RVS es de 40,5% en no cirrótico versus 5,3% en pacientes cirróticos.
4. Genotipo viral. Los genotipos 2 y 3 se asocian con buena RVS. La OR de RVS para los genotipos no-1 versus genotipo 1 es de 6,1.
5. Carga viral basal. La carga viral de base baja se asocia con buena RVS en comparación con elevados niveles de viremia. El punto de corte es variable, pero la mayoría de autores considera 600 mil UI/mL.

La Respuesta Viroológica Rápida (RVR) definida como la negativización de la viremia a la semana 4 de iniciada la terapia es un buen predictor de RVS. Incluso existe evidencia que en el subgrupo de pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 que presentan negativización rápida de la carga viral del VHC se puede reducir la duración de la terapia sin sacrificar la eficacia del tratamiento; no obstante, esto debería demostrarse sólidamente en estudios clínicos antes de llevarse a la práctica clínica.^{65-69.}

La Respuesta Viroológica Precoz (RVP) considerada como la reducción de la carga viral en al menos 2 Log respecto al valor basal a la semana 12 de tratamiento; es un buen parámetro de monitoreo y nos permite discriminar entre los sujetos con y sin respuesta terapéutica. Existe amplio consenso en considerar que el tratamiento debe suspenderse si no se logra RVP, parcial o completa, ya que es casi seguro que en

estos casos no se va conseguir RVS, incluso en aquellos pacientes que logran la negativización de su viremia en la semana 24. Esta conducta tiene importantes implicancias clínicas y económicas por lo que debería respetarse sistemáticamente.^{65-69.}

Los eventos adversos más frecuentes relacionados al tratamiento con Peg IFN α solo o combinado con RBV, son los trastornos generales (fatiga 50-60%), incluido el síndrome pseudogripal; los gastrointestinales (náuseas 24%) y los neuropsiquiátricos (depresión 20-30%). Las manifestaciones dermatológicas que se presentan son: irritación en el lugar de la aplicación subcutánea (30-40%), sequedad de la piel y prurito (60%) y alopecia (20-30%). Los trastornos de la tiroides (5%) pueden ser de hipofunción o hipertiroidismo. La neutropenia (5-20%) está relacionada con la dosis administrada: 18% con dosis de 1,5ug/Kg/sem versus 10% con 1ug/Kg/sem de Peg IFN alfa-2b; se presenta durante las primeras dos semanas y mejora con la reducción de la misma. Los trastornos neurológicos, pulmonares y oftalmológicos también se reportan con menor frecuencia.^{71-75.}

La toxicidad de la RBV por vía oral es dosis dependiente. La anemia hemolítica es el evento adverso más frecuente, puede afectar hasta el 30% de sujetos y es la principal causa de la reducción de dosis (9-22%) con o sin suspensión ulterior de la terapia. La anemia puede manifestarse con fatiga, disnea o disminución de la calidad de vida. El grado de anemia está relacionado con la dosis de RBV, función renal y edad del paciente. Otros eventos adversos que se pueden presentar son: náuseas, vómitos y diarreas; alteraciones de la función hepática, como aumento de las transaminasas y bilirrubinas; manifestaciones neurológicas, como cefalea, temblor, vértigo, confusión, alucinaciones, ataxia y psicosis; arritmias, hipertensión arterial (HTA), síncope y alteración de la función renal. La RBV es teratogénico y está contraindicado durante el embarazo. Asimismo, aumenta la neurotoxicidad del alopurinol y se relaciona con el incremento del riesgo de desarrollar rash dérmico, del 8% con IFN α en monoterapia hasta el 28% en terapia combinada con RBV.^{71-75.}

No obstante, la manera más rentable que tenemos en la actualidad para conseguir el aumento de la eficacia del tratamiento farmacológico combinado es utilizar mejor los pocos recursos de los que disponemos a través de la disminución de la tasa de abandonos de tratamiento y mejora de la adherencia farmacológica. La tasa de abandono puede superar el 25%, pero se reduce significativamente si el paciente conoce los efectos adversos que previsiblemente puede presentar antes de recibir el tratamiento, tiene un apoyo de su médico, hospital y sistema de salud, y se emplean con él todos los recursos disponibles para minimizar estos efectos adversos. El buen cumplimiento terapéutico es clave para el éxito del tratamiento, y esto es particularmente importante en las primeras 10 a 20 semanas de terapia.^{76-78.}

En 2011, la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó los primeros Antivirales de Acción Directa (DAA, siglas en inglés) contra la hepatitis C crónica: Boceprevir (Merck) y Telaprevir (Vertex), ambos inhibidores de la proteasa viral NS3/A4 (IP). Según estudios recientes, la adición al esquema convencional de un tercer medicamento, tipo inhibidor de la proteasa, como Boceprevir o Telaprevir, mejora significativamente la eficacia en pacientes con genotipo 1 nunca tratados y no respondedores. En consecuencia, se vislumbra un nuevo paradigma de terapia triple (Peg IFN α + RBV + IP) para el tratamiento de cepas con baja respuesta, como las del genotipo 1. El costo de estos medicamentos será la principal limitante para su uso en los países con recursos limitados.^{79-87.}

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

a) Tratamiento farmacológico combinado. Uso terapéutico de fármacos combinados. En caso de hepatitis C crónica: Peg IFN alfa-2a (180 ug/sem) o alfa-2b (1-1,5 ug/Kg/sem) vía subcutánea más RBV (1000-1200 mg/día) vía oral.

b) Eficacia terapéutica. Logró del objetivo terapéutico mediante una intervención, farmacológica o no farmacológica. En el caso de hepatitis C crónica, la eficacia o

éxito terapéutico se considera cuando se logra Respuesta Viral Sostenida (RVS) luego del tratamiento farmacológico combinado con Peg IFN α y RBV.

c) Respuesta Viroológica. Reducción de la viremia (carga viral plasmática) hasta la negativización (niveles bajo el límite de detección) de la misma, como efecto directo del tratamiento farmacológico combinado.

Esta puede ser:

-Respuesta Viroológica Rápida (RVR). Negativización de la viremia a la 4ta semana del tratamiento farmacológico combinado.

-Respuesta Viroológica Precoz (RVP) o temprana. Reducción de la viremia en ≥ 2 log respecto a su valor basal a la 12ava semana de tratamiento farmacológico combinado.

La RVP puede ser:

RVP Parcial, reducción de ≥ 2 log sin negativización de la viremia.

RVP Completa, reducción de ≥ 2 log con negativización de la viremia.

-Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento (RVF). Negativización de la viremia al fin de tratamiento farmacológico combinado (24-48ava semana).

-Respuesta Viroológica Sostenida (RVS). Persistencia en la negativización de la viremia a la semana 24 de seguimiento postterapia.

d) Respuesta Bioquímica. Normalización de las enzimas hepáticas: transaminasas, sobretodo TGP; durante o después del tratamiento combinado contra el VHC.

Puede ser:

-Respuesta Bioquímica Rápida (RBR). Normalización de las transaminasas a las 4 semanas de terapia.

-Respuesta Bioquímica Precoz (RBP). Normalización de las transaminasas a las 12 semanas de terapia.

-Respuesta Bioquímica al Final de Tratamiento (RBF). Normalización de las transaminasas al final del tratamiento (24-48 semanas de terapia).

-Respuesta Bioquímica Sostenida (RBS). Persistencia de las transaminasas normales 24 semanas después de finalizado el tratamiento combinado.

e) Respuesta Lenta y Fallo Terapéutico.

-Respondedor lento. Sujeto con RVP parcial, quién negativiza la viremia recién en la semana 24 de tratamiento y finalmente logra RVS.

-No respondedor parcial. Sujeto con RVP parcial, quién mantiene viremia detectable al fin del tratamiento (24-48 semanas) y finalmente no logra RVS.

-No respondedor total o completo (Respondedor Nulo). Sujeto sin RVP.

-Recidiva virológica. Sujeto con negativización de la viremia al fin del tratamiento (RVF), pero se hace detectable a las 24 semanas de seguimiento, es decir no logra RVS.

f) Seguridad. Se refiere al grado de tolerancia de los medicamentos usados en la terapia combinada (Peg IFN α y RBV) contra el VHC, sin daño manifiesto al paciente. Es la inversa del nivel de **toxicidad** o daño manifiesto que se produce a consecuencia de la terapia. A mayor toxicidad menor seguridad y viceversa. Se evalúa a través los eventos y reacciones adversas que ocasionan.

-Evento Adverso. Cualquier manifestación no deseada, esperada o no, que se presenta durante el tratamiento con un medicamento. Puede o no tener relación de causalidad con el fármaco.

-Evento Adverso Serio (EAS). Son todos los eventos adversos en las siguientes situaciones:

- a) Produce la muerte.
- b) Genera riesgo de vida.
- c) Requiere o prolonga una hospitalización.

- d) Produce anomalía congénita o defecto al nacer, o
- e) Provoca incapacidad persistente significativa.

Por la gravedad y naturaleza de su impacto se reportan entre las 24-48 de ocurrido el evento.

-Efecto o Reacción Adversa (RAM). Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, usado en dosis habituales para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad.

Según su nivel o grado de **causalidad**, puede ser:

- No relacionada.
- Posible.
- Probable.
- Definida.

Según su nivel o grado de **intensidad**, puede ser:

- Leve (grado 1).
- Moderado (grado 2).
- Severo (grado 3 y 4).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL

Esta investigación se realizó en la Unidad de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar Central (HMC) durante el primer semestre del año 2012. Los datos fueron obtenidos en forma retrospectiva de los historiales clínicos y registros médicos corresponden a pacientes atendidos en dicho nosocomio durante los años 2006 al 2011. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los mismos, para lo cual el registro de datos se realizó en forma anónima y codificada.

3.2. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio corresponde a una Investigación de tipo **Observacional Retrospectiva** en el nivel analítico.

Se utilizó el diseño de **Casos y Controles**.

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La **población** fue finita pero no precisada, lo constituyeron todos los pacientes con serología positiva para VHC que recibieron tratamiento combinado con PegIFN α y RBV que fueron atendidos en el HMC durante los años 2006 al 2011.

La **muestra** fue seleccionada de manera no paramétrica, en forma intencional. Se identificaron 35 casos consecutivos y sus respectivos controles, siguiendo el criterio de temporalidad, según los parámetros siguientes:

CASOS

1. Pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, definida por la serología reactiva para el VHC (Elisa e inmunoblot reactivos para VHC).
2. Reciben tratamiento farmacológico combinado con PegIFN α y RBV durante 24-48 semanas y con un seguimiento mínimo de 24 semanas postterapia.
3. Logran eficacia terapéutica contra el VHC, definida por alcanzar RVS (mantienen la viremia indetectable a las 24 semanas postterapia).
4. Registran información mínima suficiente para efectos del presente estudio de investigación.

CONTROLES

1. Pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, definida por la serología reactiva para el VHC (Elisa e inmunoblot reactivos para VHC).
2. Reciben tratamiento farmacológico combinado con PegIFN α y RBV durante 24-48 semanas y con un seguimiento mínimo de 24 semanas postterapia.
3. No logran eficacia terapéutica contra el VHC, definida por no alcanzar RVS (no mantienen la viremia indetectable a las 24 semanas postterapia).
4. Registran información mínima suficiente para efectos del presente estudio de investigación.

Fueron excluidos, todos aquellos pacientes, casos o controles, con información inconsistente o insuficiente para el análisis del presente trabajo. No obstante, durante el análisis de los 35 casos, se determinó que uno de ellos no correspondía al grupo por no haber logrado RVS estricta; por ello, se agregó al grupo de los controles.

Finalmente, la muestra quedó constituida por **34 casos y 36 controles**, para el análisis y discusión de esta investigación.

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

A. EPIDEMIOLÓGICAS

1. **Grupo etéreo.** Período de edades de los sujetos, correspondiente a
 - Menores o igual a 40 años.
 - Mayores de 40 años.

2. Género. Género de los pacientes, según sea:

-Femenino.

-Masculino.

3. Procedencia. Lugar de procedencia de los pacientes, ya sea:

-Lima.

-Provincias.

4. Ingesta alcohólica. Antecedente de consumo de bebidas alcohólicas.

-No.

-Sí.

5. Comorbilidad. Número de enfermedades o patologías coexistentes en el sujeto, diferentes a la hepatitis C, al momento del tratamiento. Puede ser:

-No Significativa (< dos enfermedades asociadas).

-Significativa (\geq dos enfermedades asociadas).

B. CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

6. Índice de Masa Corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$). Relación del peso con el cuadrado de la talla de un individuo.

-Normal ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$).

-Sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$).

7. Nivel de transaminasemia. Valores relativos de las transaminasas hepáticas (TGP y TGO) a nivel sérico de los pacientes. Para efectos de este trabajo, solo se consideró el valor de la enzima alanino aminotransferasa (ALT), más conocida como transaminasa glutámico pirúvica (TGP).

-Normales ($\leq 1,5$ veces el valor del límite superior normal de TGP).

-Elevadas ($> 1,5$ veces el valor del límite superior normal de TGP).

8. Score Child-Pugh. Índice pronóstico de valoración de hepatopatías crónicas, en base a dos parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía) y tres de

laboratorio (bilirrubina total, albumina y tiempo de protrombina) (ver tabla n° 1).

Tabla N° 1.

Parámetros clínicos y de laboratorio del Score Child –Pugh⁸⁸

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Los puntajes del Score Child-Pugh de cada paciente se calcularon en línea en la siguiente página: <http://www.hepagastro.org/Scores/Child.htm>⁸⁹

Se clasifica en:

- Child A (5-6 puntos): Enfermedad bien compensada.
Sobrevida: 100% al año y 85% a los dos años.
- Child B (7-9 puntos): Compromiso funcional significativo.
Sobrevida: 80% al año y 60% a los dos años.
- Child C (10-15 puntos): Enfermedad descompensada.
Sobrevida: 45% al año y 35% a los dos años.

9. Índice MELD (Model for End Stage Liver Disease). Índice pronóstico de valoración de las hepatopatías crónicas, en base a tres parámetros clínicos (creatinina, bilirrubinas e INR), según la siguiente fórmula:

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,78 \text{ Ln}(\text{Bili}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,43$$

Donde: Ln: Logaritmo natural o neperiano (base e= 2,7182).

El puntaje del índice MELD de cada paciente fue calculado en línea en la página web: <http://www.hepagastro.org/Scores/Meld.htm>⁹⁰

El valor de cada parámetro se redondea al entero más próximo, siendo su valor mínimo de 1. El rango de valores va de 6 a 40 puntos.

Se clasifica en:

- Bajo (≤ 10 puntos). Buen pronóstico.
- Elevado (>11 puntos). Mal pronóstico.

10. Grado de Fibrosis. Estado histológico del nivel de fibrosis, según el sistema METAVIR, o su equivalente en **Ishak**, se considera:

- No severa (F0-F2). Incluye:
 - F0 (No fibrosis, hígado normal o Ishak F0).
 - F1 (Fibrosis leve, fibrosis portal o Ishak F1/F2).
 - F2 (Fibrosis moderada, septal mínima, Ishak F3).
- Severa (F3/F4): Fibrosis septal extensa /cirrosis o Ishak F4-5/F6.

C) VIROLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS

11. Genotipo. Genotipo del VHC, a saber:

- Genotipo 1. Incluye los subtipos: 1a, 1b y 1c.
- Genotipo no 1. Incluye genotipos: 2, 3, 4, 5 y 6.

12. Carga Viral. Nivel de viremia basal, previo al inicio del tratamiento:

- Baja (≤ 600 mil UI/mL).
- Elevada (>600 mil UI/mL).

13. Tipo de Esquema. Esquema de tratamiento combinado contra la hepatitis C crónica con Peg α IFN y RBV (800-1000 mg/día VO), según sea:

-Peg IFN α -2a (180 ug/sem SC) + RBV.

-Peg IFN α -2b (1-1,5 ug/Kg/sem SC) + RBV

14. Respuesta Viroológica Rápida (RVR). Negativización de la viremia a las 4 semanas de iniciada la terapia combinada. Puede ser:

-RVR.

-No RVR.

15. Respuesta Viroológica Precoz (RVP). Reducción significativa de la viremia de ≥ 2 log del valor basal a las 12 semanas de terapia. Puede ser:

-RVP. A la vez, esta puede ser:

Parcial. Disminución de ≥ 2 log del nivel basal de viremia, sin llegar a valores indetectables.

Total. Reducción de la viremia hasta valores indetectables.

-No RVP.

16. Grado de Seguridad. Nivel de tolerancia de los medicamentos en la terapia farmacológica combinada contra el VHC. Tiene relación inversa con el grado de toxicidad. La toxicidad es evaluada por la frecuencia e intensidad de las reacciones adversas (RAMs) durante el tratamiento.

Se considera:

-No RAM. No presencia de RAMs, de ningún tipo y grado.

-RAM. Presencia de RAMs, de cualquier tipo o grado.

Tabla N° 2.

Operacionalización de las variables de estudio

	DIMENSIONES	VARIABLES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
FACTORES EN RELACIÓN CON LA RESPUESTA A LA TERAPIA CONTRA LA HEPATITIS C CRÓNICA	Epidemiológicos	1. Grupo Etéreo	≤40 años >40 años	Ordinal
		2. Género	Femenino Masculino	Nominal
		3. Procedencia	Lima Provincias	Nominal
		4. Antec. alcohol	No Sí	Nominal
		5. Comorbilidad	< 2 Enf. ≥ 2 Enf.	Ordinal
	Clínicos	6. IMC	< 25 Kg/m2 ≥ 25 Kg/m2	Ordinal
		7. Transaminasas	< 1,5 veces VN ≥ 1,5 veces VN	Ordinal
		8. Child-Pugh	A (5-6 puntos) B (7-9 puntos) C (10-15 puntos)	Ordinal
		9. MELD	≤ 10 puntos >10 puntos	Ordinal
		10. Fibrosis	No severa (F0-F2) Severa (F3-F4)	Ordinal
	Viroológicos y de tratamiento	11. Genotipo	Genotipo 1 Genotipo no 1	Nominal
		12. Carga Viral	≤ 600 mil UI/mL > 600 mil UI/mL	Ordinal
		13. Tipo Esquema	IFNα-2a+RBV IFNα-2b+RBV	Nominal
		14. RVR	RVR No RVR	Nominal
		15. RVP	RVP No RVP	Nominal
		16. Seguridad	No RAM RAM	Nominal

3.5. PROCEDIMIENTOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.

Se seleccionó los casos, según los criterios antes señalados; asimismo, se asignó sus respectivos controles, siguiendo el criterio de temporalidad. Los casos y controles fueron sujetos que habían seguido tratamiento contra la hepatitis C crónica según el protocolo institucional (ver anexo n° 6) durante los años del estudio.

Identificados los casos y controles, se revisó los historiales clínicos y las fichas de tratamiento de los casos y controles del estudio. Para registrar las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento se utilizó una **Ficha de Recolección de Datos**, elaborado para tal fin (ver anexo correspondiente).

Luego, se procedió a realizar el control de calidad de la información recolectada para evitar datos inconsistentes y precisar algunos datos faltantes. Los datos recolectados de las fichas fueron registrados en el programa estadístico Epi Info versión 3.5.2 para su análisis, interpretación y presentación respectiva. Se utilizó el análisis univariante de regresión logística binaria para el cálculo de los Odds Ratio (OR) y de su significancia estadística. Algunos datos fueron exportados a una matriz de Excel 2010 (Microsoft Office) para la elaboración de los gráficos correspondientes.

3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de este estudio fue aprobado y autorizado por el Comité de Investigación y Bioética del Hospital Militar Central (HMC) previo al inicio del mismo.

Debido al carácter retrospectivo de nuestra investigación no se consideró la aplicación de un consentimiento informado.

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de pacientes y registros clínicos. Tal es así, que se utilizó un código arbitrario de identificación durante la recolección de la información para el manejo profesional del mismo y la protección de la identidad de los pacientes, a través del anonimato. La confidencialidad es la propiedad de la información por la que se garantiza que solo sea accesible únicamente al personal autorizado, aunque la información confidencial no es secreta podría ser utilizada en forma incorrecta.

En ningún caso o circunstancia durante el estudio se mantuvo relación directa con los pacientes sujetos del estudio, tampoco se realizó acción alguna, directa o indirecta, que pusiera en riesgo la integridad física o psicológica de los mismos.

Tampoco existe conflicto de intereses del autor y asesor respecto al apoyo económico, subvención parcial o total del estudio, por institución alguna, estatal o privada, que pueda afectar o condicionar, en forma manifiesta o no, los resultados de esta investigación.

3.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio son:

- a) El escaso número de pacientes incluidos en el estudio, que afecta directamente a la estimación de los datos, como son los resultados de OR con intervalos de confianza muy amplios. Esto se debió a que existen aún pocos pacientes con hepatitis C crónica que se benefician con el tratamiento farmacológico combinado (Peg IFN α + RBV), debido a su alto costo.

- b) La falta de registros médicos completos, con alto grado de pérdida de información pertinente, que limita la recolección de la misma y no permite un análisis más completo del problema. Por ejemplo, no se pudo determinar el porcentaje de adherencia al tratamiento de los pacientes por falta de un instrumento adecuado (ficha) durante la administración de medicamentos. En muchos estudios epidemiológicos, se considera la adherencia subóptima ($<90\%$) como un factor predictivo negativo para el logro de la RVS.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Se presenta los datos obtenidos de 34 casos consecutivos de pacientes con hepatitis C crónica con terapia exitosa con Peg IFN α y RBV contra el VHC y 36 controles respectivos, todos ellos pacientes adultos y de ambos géneros, atendidos en la Unidad de Hígado del HMC durante el período 2006 y 2011, para su análisis e interpretación correspondiente.

La edad de los pacientes varió desde 27 años hasta los 70 años, con promedio de edad de 49 años. La mayoría tiene edad mayor de 40 años (77,1%): el 70,6% entre los casos y el 83,3 % entre los controles. Mientras que, los menores de 40 años corresponde al 29,4% de los casos y 16,7% de los controles (ver tabla n° 3). Los pacientes del género masculino (81,4%) fueron los más

frecuentes: 82,4% de los casos y 80,6% de los controles. Los pacientes del género femenino solo representan el 17,6% de los casos y el 19,4% de los controles (ver tabla n° 4).

La mayoría de los pacientes procede de Lima (71,4%): 82,4% de los casos y 61,1% de los controles (tabla n° 5). Los paciente que proceden de provincias (28,6%), lo hacen desde los departamentos de la costa norte (Tumbes, Piura, La Libertad), de la selva nororiental (Iquitos y San Martín) y del sur del país (Arequipa, Puno y Tacna). El antecedente de ingesta alcohólica reportada por los pacientes fue en el 35,3% de los casos y 38,9% de los controles (ver tabla n° 6), principalmente entre sujetos del género masculino, tal vez como una expresión del consumo social de bebidas alcohólicas en nuestro país.

Entre los principales factores de riesgo de transmisión del VHC, tenemos reportado: antecedente de cirugía (61,7% de casos y 58,3% de controles), procedimientos médicos (26,4% de casos y 22,2% de controles) y transfusiones sanguíneas (17,6% de casos y 22,2% de controles). Además, en menor proporción se registró: antecedente de infecciones de transmisión sexual, coinfección con VHB, hemodiálisis, pareja infectada con VHC y accidente ocupacional (ver gráfico n° 7). En general, los factores de riesgo identificados fueron comparables en ambos grupos (casos y controles).

La comorbilidad significativa (\geq dos enfermedades asociadas) fue del 32,4% de los casos y 19,7% de los controles, influenciada, de alguna manera, por la edad de los pacientes (ver tabla n° 7). Entre las enfermedades identificadas destacan: hipertensión arterial (8,8% de casos y 8,3% de controles) y asma bronquial (8,8% de casos y 5,5% de controles). En ambas enfermedades se registran datos comparativos entre casos y controles. Además, se reporta otras patologías asociadas como: hipotiroidismo, osteoartrosis, prostatismo, arritmia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal, anemia crónica, artritis reumatoide, bronquiectasias, litiasis vesicular, enfermedad ulcero-péptica y

síndrome depresivo, gota, hipoacusia, dermatosis, tumor cerebral y colon irritable. Entre los hallazgos, resalta que, la depresión previa al tratamiento farmacológico combinado (5,5%) solo se presentó entre los controles (ver gráfico n° 8).

Los factores epidemiológicos evaluados, según el cálculo del Odds Ratio (OR) y a través del análisis univariado de regresión logística, en relación al logro de RVS fueron: grupo etáreo menor de 40 años, género femenino, procedencia de Lima y no ingesta alcohólica. La comorbilidad solo se consideró como un hallazgo y no en el análisis univariable porque fueron diversas patologías y en escaso número. Ninguno de los factores epidemiológicos evaluados tuvo asociación estadística con la RVS. La edad menor de 40 años (OR=2,08) y la procedencia de Lima (OR=2,96), a pesar de tener valores de OR mayores a 2, sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) incluyen la unidad (valor de 1); por tanto, no alcanzan significancia estadística ($p>0,05$) (ver tabla n° 8). El análisis multivariado no se realizó debido al pequeño tamaño de la muestra en estudio.

La mayoría de pacientes, sujetos de estudio, cursó asintomático previo al inicio del tratamiento combinado contra el VHC. El pronóstico clínico de la hepatopatía crónica se estableció mediante los índices de Child-Pugh y MELD. El 97% de los casos y el 77,8% de los controles tenía enfermedad hepática bien compensada, tipo Child A. Asimismo, el 82,4% de los casos y el 17,6% de los controles presentaron puntuación baja en el índice MELD (≤ 10 puntos) (ver gráfico n° 9). Por otro lado, el sobrepeso, determinado por el IMC mayor de 25 mg/Kg se presentó en el 23,5% de los casos y 13,9% de los controles (ver tabla n° 9).

Los datos de transaminasas hepáticas, evaluados según los valores de TGP como referencia, fueron: el 52,9% de los casos y el 47,2% de los controles tenía valores dentro del rango de normalidad; mientras que, el 47,1% de los casos y el 52,8% de los controles tenía valores encima del límite superior de normalidad (ver tabla n° 10). La biopsia hepática solo se realizó en el 44,1% de los casos y 52,8% de

los controles. Entre estos, la fibrosis severa y avanzada (F3/F4 de la clasificación METAVIR) se determinó en 46,7% de los casos y 63,2% de los controles, a quienes se practicó la biopsia hepática (ver tabla n° 11).

Los factores clínicos evaluados en relación favorable de la RVS fueron los siguientes: no sobrepeso (IMC menor de 25 Kg/m²), transaminasemia normal (TGP normal), enfermedad hepática compensada (Child A), índice MELD bajo (≤ 10 puntos) y no presencia fibrosis severa (F0/F2). De los factores clínicos evaluados, en el análisis univariado de regresión logística se determinó que los pacientes con enfermedad hepática bien compensada tipo Child A tenían asociación estadística con la RVS (OR=9,42; IC 95%=1,11-80,0; $p < 0,05$; VPP=54,1%). El índice MELD bajo a pesar de presentar OR mayor de 2, no tenía significancia estadística (ver tabla n° 12).

La determinación del genotipo se realizó solo en el 41,2% de los casos y 38,9% de los controles. En todos aquellos pacientes que se realizó tipificación del VHC, se determinó al genotipo 1 como responsable. En el 5,9% de los casos y 19,4% de los controles no se precisó el subtipo 1a o 1b implicado, fueron reportados como subtipo 1a/b o simplemente como genotipo 1. De allí que, el análisis ulterior de genotipo o subtipo no fue posible por la falta de datos. Entre quienes se pudo discriminar el subtipo, se encontró que el 66,7% de los casos y 42,8% de los controles correspondía al subtipo 1a (ver tabla n° 13). Por otro lado, la carga viral basal elevada (> 600 mil UI/mL) del VHC se encontró en el 70,6% de los casos y 47,2% de los controles (ver tabla n° 14).

El esquema de tratamiento combinado contra la hepatitis C crónica, incluye Peg IFN α y RBV. La diferencia entre un esquema y otro radica en el tipo de Peg IFN α utilizado, que puede ser alfa-2a o alfa-2b. Así, el 47,1% de los casos y el 61,1% de los controles se utilizó IFN α -2a y RBV; mientras que, el 52,9% de los casos y 38,9% de los controles empleó IFN α -2b y RBV (ver gráfico n° 10).

La Respuesta Viroológica Rápida (RVR), a la 4ta semana de terapia farmacológica combinada, fue del 97,1% de los casos y 36,1% de los controles. Del mismo modo, la Respuesta Viroológica Precoz (RVP), a la 12ava semana de tratamiento combinado, fue del 97,1% de los casos y 69,4% de los controles (ver gráfico n° 11).

Los factores virológicos y terapéuticos evaluados en relación favorable a la RVS fueron: la carga viral basal baja (≤ 600 mil UI/mL), el esquema de tratamiento con IFN α -2a y RBV, la RVR y RVP. El análisis univariado de regresión logística determinó que la carga viral baja (OR=2,68; IC95%=1,01-7,18; $p<0,05$; VPP=58,5%) y la RVP (OR=14,5; IC95%=1,76-120,0; $p<0,05$; VPP=56,9%) tenían asociación significativa con el logro de la RVS. Asimismo, la RVR (OR=58,4; IC95%=7,16-476,3; $p<0,01$; VPP=71,7%) presenta asociación estadística alto significativa con el logro de RVS. Los intervalos de confianza amplios solo reflejan el número reducido tamaño muestral del estudio (ver tabla n° 15).

La adherencia al tratamiento es un factor importante para lograr una RVS en la terapia contra VHC. No obstante, una de las limitaciones en este trabajo fue no poder determinar el porcentaje de adherencia al tratamiento de los casos y controles, debido a falta de registros adecuados y de un instrumento para su medición durante el proceso de administración de los medicamentos, lo cual dificultó la reconstrucción de la información.

La presencia de reacciones adversas (RAM) fue relativamente comparable entre los casos (38 eventos) y controles (45 eventos), a excepción de los RAM hematológicos (11,8% en los casos y 22,2% entre controles) y neuropsiquiátricos (5,9% en los casos y 16,6% entre controles). No obstante, esta diferencia tampoco fue significativa estadísticamente ($p>0,05$). Entre las principales RAM destaca: generales o constitucionales (38,2% entre los casos versus 38,8% entre controles) y gastrointestinales (26,4% entre los casos versus 22,2% entre controles). Otros tipos

de RAM descritos fueron: respiratorios, dermatológicos y oftalmológicos (ver gráfico n° 12).

Los RAM constitucionales, incluye al síndrome general inespecífico con o sin el síndrome pseudogripal. Los eventos gastrointestinales fueron: síndrome dispéptico, síndrome emético, diarreas y dolor abdominal. La principal reacción hematológica fue anemia, y muy raro leucopenia con pancitopenia. Las reacciones neuropsiquiátricas varían desde insomnio hasta depresión con ansiedad.

Tabla N° 3.

Distribución de casos y controles según grupo etáreo
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Grupo Etáreo			
≤ 40 años	10 (29,4)	6 (16,7)	16 (22,9)
> 40 años	24 (70,6)	30 (83,3)	54 (77,1)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Tabla N° 4.

**Distribución de casos y controles según género
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Género			
Femenino	6 (17,6)	7 (19,4)	13 (18,6)
Masculino	28 (82,4)	29 (80,6)	57 (81,4)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Tabla N° 5.

**Distribución de casos y controles según procedencia
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Procedencia			
Lima	28 (82,4)	22 (61,1)	50 (71,4)
Provincias	6 (17,6)	14 (38,9)	20 (28,6)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Gráfico N° 7.

Principales antecedentes de riesgo de transmisión del VHC
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2004-2011

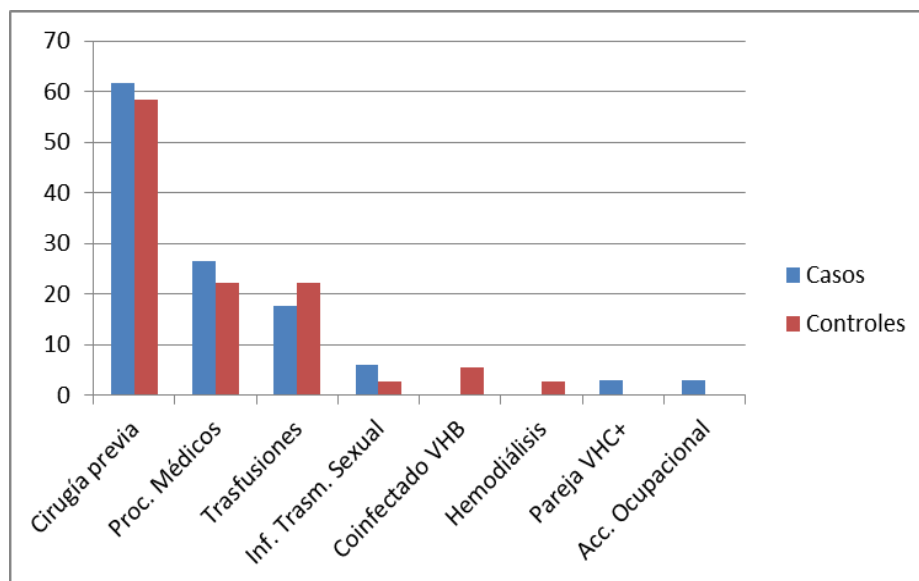


Tabla N° 6.

Casos y controles según antecedente de ingesta de alcohol
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Ingesta OH			
No	22 (64,7)	22 (61,1)	44 (62,9)
Si	12 (35,3)	14 (38,9)	26 (37,1)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Tabla N° 7.

**Casos y controles según carga de comorbilidad
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
N° comorbilidad			
< 2 Enfermedades	23 (67,6)	29 (80,6)	52 (74,3)
≥ 2 Enfermedades	11 (32,4)	7 (19,4)	18 (25,7)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Gráfico N° 8.

Porcentaje de la comorbilidad basal entre casos y controles
Pacientes en tratamiento contra hepatitis viral C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

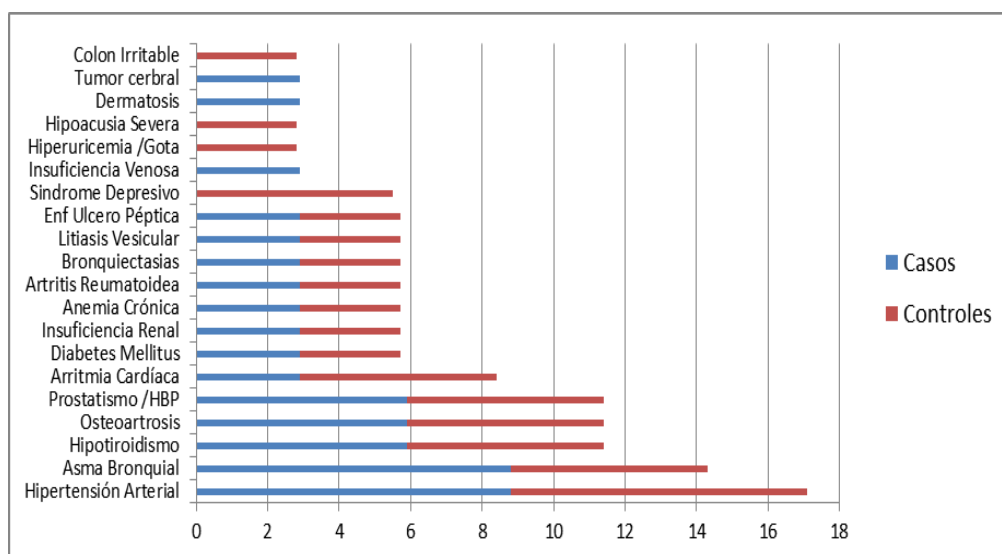


Tabla N° 8.

Factores epidemiológicos con relación a la RVS
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

		OR	IC 95%	p
Edad	≤40 años	2,08	0,66 - 6,55	0,209
	>40 años			
Género	Femenino	0,88	0,26 - 2,97	0,846
	Masculino			
Procedencia	Lima	2,96	0,98 - 8,98	0,054
	Provincias			
Ingesta OH	No	1,17	0,44 - 3,08	0,756
	Si			

OH: Consumo de bebidas alcohólicas.

* $p < 0,05$

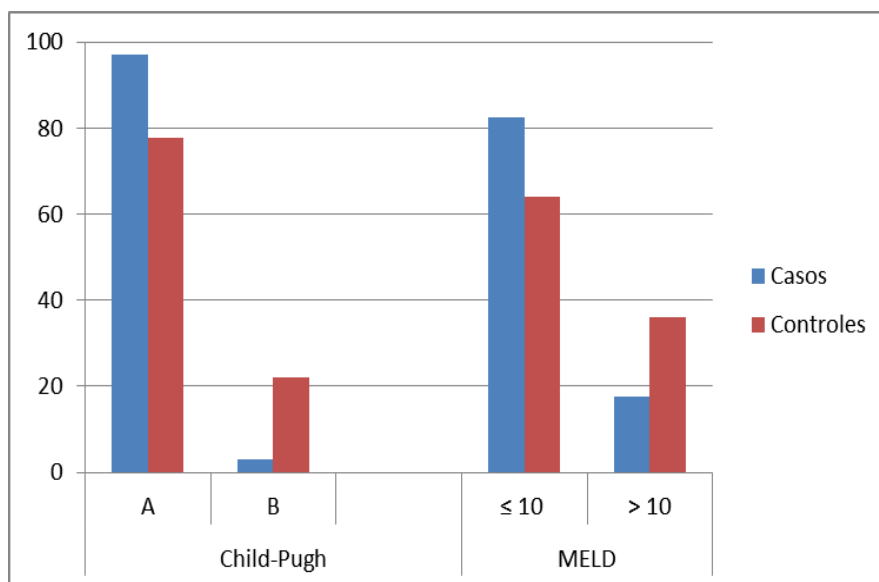
Tabla N° 9.

Distribución de casos y controles según IMC
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
IMC			
< 25 Kg/m ²	26 (76,5)	31 (86,1)	57 (81,4)
≥ 25 Kg/m ²	8 (23,5)	5 (13,9)	13 (18,6)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Gráfico N° 9.

Grado de severidad de la hepatopatía según Child y MELD
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011



MELD: Model for end-stage liver diseases.

Tabla N° 10.

**Distribución de casos y controles según transaminasemia
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Transaminasas			
Normales	18 (52,9)	17 (47,2)	35 (50)
Elevadas	16 (47,1)	19 (52,8)	35 (50)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Tabla N° 11.

**Distribución de casos y controles según severidad de fibrosis
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Fibrosis			
No severa (F0/F2)	8 (53,3)	7 (36,8)	15 (44,1)
Severa (F3/F4)	7 (46,7)	12 (63,2)	19 (55,9)
Total	15 (100)	19 (100)	34 (100)

* En 19 casos (55,9%) y 17 controles (47,2%) no se realizó biopsia hepática.

Tabla N° 12.

Factores clínicos y de laboratorio con relación a RVS
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

		OR	IC 95	P
IMC	< 25 Kg/m2	0,52	0,11 - 1,03	0,534
	≥ 25 Kg/m2			
Transaminasas	Normales	1,25	0,49 - 3,21	0,632
	Elevadas			
Child*	A	9,42	1,11 - 80,0	0,039*
	B			
MELD	≤ 10 puntos	2,63	0,87 - 8,03	0,087
	> 10 puntos			

IMC: Índice de Masa Corporal; MELD: Model for end-stage liver diseases; F: Fibrosis.

* Estadísticamente significativo (p <0,050).

Tabla N° 13.

Casos y controles según subtipos del genotipo 1
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Subtipos			
Subtipo 1a	8 (66,7)	3 (42,8)	11 (57,9)
Subtipo 1b	4 (33,3)	4 (57,1)	8 (42,1)
Total*	12 (100)	7 (100)	19 (100)

* No se incluye 20 casos (58,8%) y 22 controles (61,1%), a quienes no se realizó prueba de genotipo. Tampoco incluye 2 casos y 7 controles donde se determinó el genotipo 1, pero no se precisó el subtipo (1a/1b).

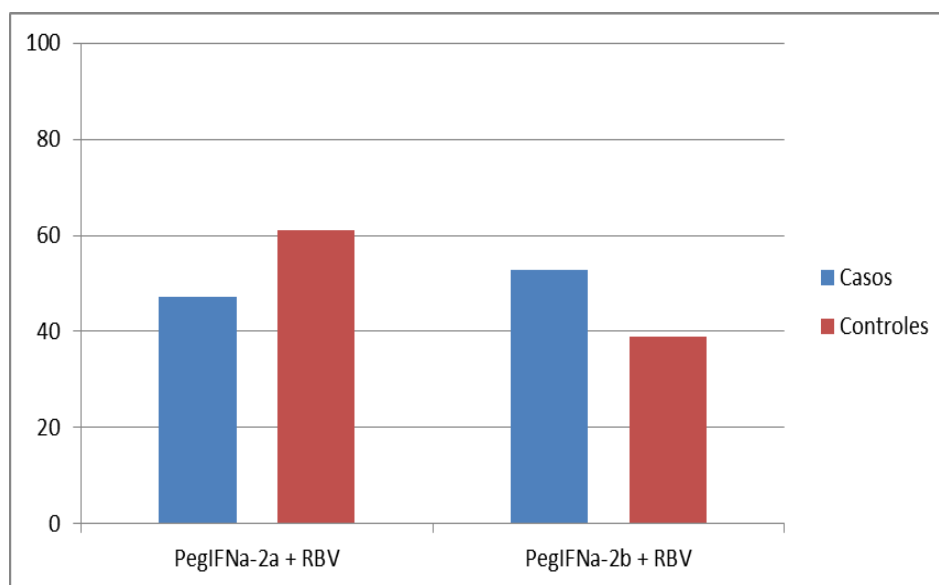
Tabla N° 14.

Distribución de casos y controles según carga viral basal
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Carga Viral			
≤ 600 mil UI/mL	24 (70,6)	17 (47,2)	41 (58,6)
> 600 mil UI/mL	10 (29,4)	19 (52,8)	29 (41,4)
Total	34 (100)	36 (100)	70 (100)

Gráfico N° 10.

**Casos y controles según esquemas de terapia usados
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**



IFN α -2a y -2b: IFN pegilado allfa-2a y 2b; RBV: Ribavirina;

Gráfico N° 11.

**Respuesta Viroológica Rápida (RVR) y Precoz (RVP)
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**

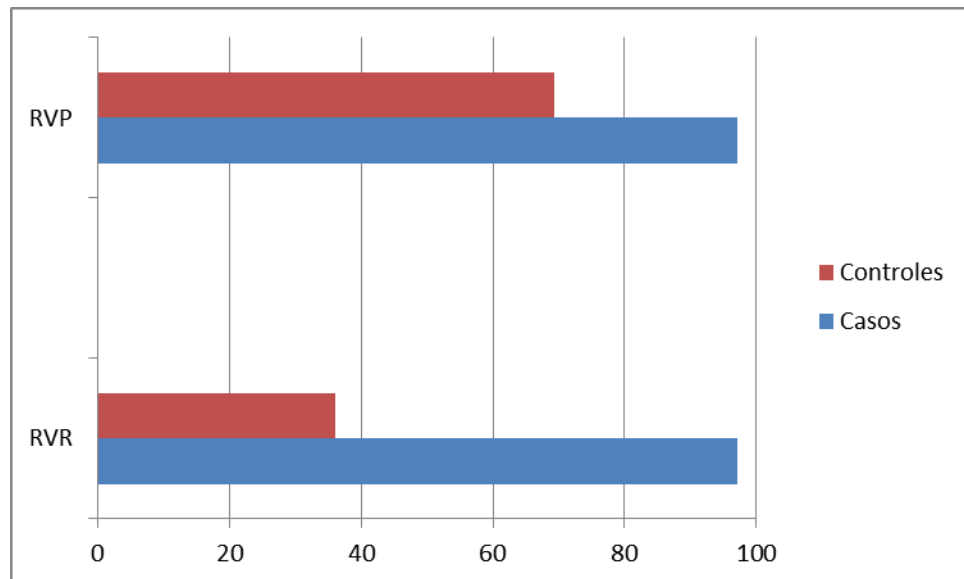


Tabla N° 15.

Factores virológicos y terapéutica con relación a RVS
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011

		OR	IC 95	p
Carga Viral*	≤600 mil	2,68	1,01 - 7,18	0,049*
	>600 mil			
Esquema	IFN α -2a +RBV	0,57	0,22 - 1,46	0,239
	IFN α -2b +RBV			
RVR**	Si	58,4	7,16 - 476,3	0,001**
	No			
RVP*	Si	14,5	1,76 - 120,0	0,013*
	No			

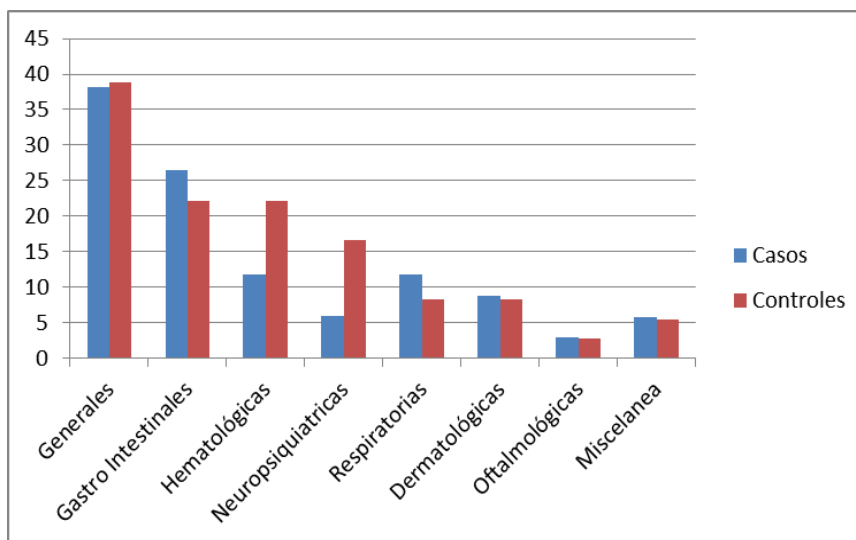
RVR, RVP: Respuesta Viral Rápida y Precoz, a 4 y 12 sem de terapia respectivamente.

IFN α -2a y -2b: IFN pegilado alfa-2a y -2b; RBV: Ribavirina;

* Estadísticamente significativo ($p < 0,050$) y alto significativo ($p < 0,010$)

Gráfico N° 12.

**Porcentaje de RAMs reportados entre casos y controles
Pacientes en tratamiento contra hepatitis C crónica
Hospital Militar Central, 2006-2011**



CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Los pacientes seleccionados en el presente estudio, casos y controles, corresponde a adultos, la mayoría con más 40 años de edad, principalmente varones, procedentes de Lima. Los principales antecedentes de riesgo para la infección por el VHC identificados fueron: cirugía previa (61,7% casos vs 58,3% controles), procedimientos médicos (26,4% casos vs 22,2% controles) y transfusiones sanguíneas (17,6% casos vs 22,2% controles).

Chirinos y colaboradores¹⁵ en una pequeña cohorte de 20 pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento, principalmente mujeres, de 50 a 59 años de edad y procedentes de Arequipa; señala como antecedentes de riesgo para infección por el VHC más frecuentes: transfusión sanguínea (45%), cirugía previa (35%) y accidente laboral (10%).

En nuestro estudio, las comorbilidades que más destacaron entre los casos y controles, fueron: hipertensión arterial (8,8% casos vs 8,3% de controles) y asma bronquial (8,8% casos vs 5,5% controles).

Louie y colaboradores⁹¹ en un estudio retrospectivo que incluye 7 411 pacientes con infección por el VHC en los Estados Unidos señala que más del 99% ha tenido alguna comorbilidad. Asimismo, el estudio precisa que el número de comorbilidades es el doble respecto a los controles no infectados. Los autores señalan las 5 comorbilidades más frecuentes: enfermedad hepática diferente a la hepatitis C (37,5%), enfermedades del tejido conectivo (37,5%), dolor abdominal (36,1%), enfermedades respiratorias bajas (35,6%) y altas (33,7%).

El análisis univariante de regresión logística realizado entre casos y controles de nuestro trabajo determinó que ninguno de los factores epidemiológicos evaluados, como edad menor de 40 años, género femenino, procedencia de Lima y no ingesta alcohólica, tenía asociación estadística significativa con la RVS.

Diferente con nuestros hallazgos, diversos trabajos señalan que la edad menor de 40 años es un factor predictor de RVS^{16,17}. Por ejemplo, Lin y colaboradores⁹² en un estudio retrospectivo comparan 51 pacientes de 40 años o menos versus 329 pacientes mayores de 40 años con hepatitis C crónica; y realizan un análisis comparativo según presenten genotipo 1 versus genotipo 2. Los sujetos ≤ 40 años con genotipo 1 (RVS=86,7%) logran eficacia terapéutica tan equivalente ($p<0,001$) como los pacientes mayores de 40 años con genotipo 2 (RVS=90,1%). Además, estos resultados son independientes de la presencia del alelo rs12979860, específico para evaluar el polimorfismo IL28B, un factor genético del huésped relacionado con la respuesta al tratamiento.

El gen *IL28B* codifica la IL28, también conocida como IFN- λ 3, una citoquina que actúa como mensajero de las reacciones inmunológicas con actividad antiviral. Alrededor de este gen se han encontrado algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que constituyen alteraciones genéticas de ocurrencia natural, con diferencias interpersonales en aspectos fenotípicos como la depuración viral del VHC o la respuesta al tratamiento combinado. Los SNPs con asociación más fuerte detectados cerca del gen *IL28B* son rs12979860 y rs8099917. Así, los individuos con dos copias del alelo C (genotipo CC) para el SNP rs12979860 tienen mejor respuesta al tratamiento combinado; mientras que, aquellos con genotipos TT o CT no tienen una buena respuesta al tratamiento contra el VHC.^{93-97.}

En otro estudio, Zheng y colaboradores⁹⁸ analizan 68 pacientes con VHC, 25 de 60 años o más y 43 sujetos menores de 60 años. Los investigadores señalan que, según el análisis multivariante de regresión logística, la RVS fue mejor en el grupo de menores de 60 años versus los adultos mayores (75% vs 44%, OR=3,7); asimismo, esta tendencia se mantuvo incluso entre pacientes con genotipo 1 del VHC (77% vs 45%, OR=4,08). Por otro lado, la proporción de reducción de dosis de medicamentos debido a anormalidades de laboratorio fue significativamente alta en el grupo de adultos mayores (32,6% vs 60%).

Alavian y Tabatabaei⁹⁹ realizan un metanálisis con 21 estudios clínicos de pacientes con hepatitis C crónica e ERC con hemodiálisis, tratados con IFN α convencional y 12 estudios de sujetos en terapia con Peg IFN α (-2^a o -2b). Los autores señalan, que la RVS es comparable del Peg IFN α (39,3%) versus IFN α convencional (39,1%). Sólo la edad menor de 40 años fue asociado estadísticamente con RVS (OR=2,17; IC 95%=1,3-4,5). Otros factores evaluados como género femenino, carga viral plasmática, genotipo de VHC, transaminasas hepáticas, duración de la

infección, grado de fibrosis hepática y duración de tratamiento; no se asociaron con la RVS.

La obesidad se asocia con el desarrollo de resistencia a la insulina y esteatosis hepática no alcohólica. Asimismo, está implicado en el desarrollo de fibrosis hepática mediada por la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y con la respuesta reducida a la eficacia del tratamiento antiviral contra el VHC. Por otro lado, el etanol, a través del consumo excesivo de bebidas alcohólicas, se relaciona con el incremento del riesgo de desarrollar esteatosis hepática y producir incremento en la variabilidad del VHC y su consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento. Diversos factores metabólicos como el sobrepeso/obesidad, resistencia a la insulina/diabetes mellitus, abuso de alcohol, dislipidemia, entre otros, se han evaluado asociados con una RVS reducida.^{100-106.}

El antecedente de ingesta alcohólica y el sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) en nuestro estudio no estuvo asociado con la RVS, entre los casos y controles. Kim y colaboradores¹⁰⁷ en un estudio de 121 pacientes coreanos con genotipos 2 y 3 del VHC tratados con Peg IFN α -2a (180 ug/sem) y RBV (800 mg/día) durante 24 semanas; encuentran buena respuesta virológica (RVS=94,1%) y bioquímica (RBS=96%). Los investigadores mediante el análisis multivariante determinan que el IMC ≥ 25 Kg/m² fue el único factor independiente que afectó negativamente la RVS.

Alsio y colaboradores¹⁰⁸ en un estudio diseñado para evaluar el impacto de la obesidad sobre la RVS, incluyen 303 pacientes con VHC genotipos 2 y 3 en tratamiento farmacológico combinado. Los investigadores detectan que la obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) presenta asociación con una mala RVS (p=0,006): 62% en obesos versus 89% en sujetos con IMC < 30Kg/m². Además, el IMC alto se relaciona con el alto grado de esteatosis hepática (p=0,002), resistencia a la insulina, según

índice HOMA-IR ($p<0,001$), niveles de triglicéridos ($p=0,002$) y elevada carga viral basal (0,028). Además, la obesidad se asoció con bajos niveles plasmáticos de IFN α ($p=0,002$) y RBV ($p=0,025$).

Savvidou y colaboradores¹⁰⁹ en estudio retrospectivo de 356 pacientes con VHC para evaluar la relación de la esteatosis hepática, obesidad y resistencia a la insulina con la respuesta al tratamiento farmacológico combinado. Los autores encuentran asociación estadística entre la esteatosis hepática, según clasificación de Brunt, y el abuso de alcohol y la evidencia de fibrosis avanzada (F3/F4). Del mismo modo, señalan que la edad mayor de 40 años (OR=2,5; $p=0,002$), el genotipo 1 (OR=3,28; $p<0,001$), presencia de cirrosis (F4) (OR=4,23; $p=0,005$) y de esteatosis hepática (OR=2,48; $p=0,001$) son predictores independientes de falta de RVS.

Los factores clínicos y de laboratorio evaluados, respecto al beneficio de la RVS entre casos y controles de nuestro estudio fueron: no sobrepeso ($IMC< 25 \text{ kg/m}^2$), enfermedad hepática bien compensada tipo Child-Pugh A, índice MELD bajo (≤ 10 puntos), transaminasas séricas normales (TGP normal) y no fibrosis severa (F0-F2). De ellos, sólo la enfermedad hepática Child A (OR=9,42, $p<0,05$) presentó asociación estadística con la RVS en el análisis univariado.

En una investigación de casos y controles¹¹⁰ con pacientes infectados con VHC y cirrosis descompensada, incluyen 66 casos en terapia con Peg IFN α -2b y RBV por 24 semanas y 63 controles sin tratamiento. Los autores señalan que, en los genotipos 2 y 3 se logró 43,5% de RVS; mientras que, en los genotipos 1 y 4 fue 7% de RVS entre los casos. El riesgo de infección severa (OR=2,95) y muerte por infección (OR=1,97) fue mayor entre pacientes tratados. Los predictores independientes de infección fueron score Child C y neutropenia. Por tanto, los autores sugieren que el tratamiento

para VHC es más beneficioso cuando se presentan score Child A y genotipo 2.

En otro estudio, Kim y colaboradores¹¹¹ con 370 pacientes con VHC en tratamiento para evaluar la relación entre la Respuesta Bioquímica Rápida (RBR) con la respuesta virológica sostenida (RVS). Los investigadores señalan que los sujetos con negativización rápida, a las 4 semanas de terapia, de las transaminasas hepáticas (RBR) logran mejor RVS comparado con el grupo de pacientes que no tienen negativización rápida de las transaminasas (no RBR): 78,5% versus 41,2% de RVS ($p < 0,001$). Asimismo, el análisis multivariado de regresión logística determina que la edad ($OR = 0,94$), el genotipo viral ($OR = 2,76$) y la carga viral basal ($OR = 0,28$) fueron los factores predictivos de RVS.

Los factores virológicos y de tratamiento evaluados, respecto al beneficio de la RVS de casos y controles de nuestra investigación fueron: carga viral baja (≤ 600 mil UI/mL), esquema de tratamiento, RVR y RVP. De ellos, el análisis univariado de regresión logística determinó que los factores asociados con la RVS fueron la carga viral baja ($OR = 2,68$), RVR ($OR = 14,5$) y RVP ($OR = 58,4$). Estos datos son concordantes con múltiples estudios que reportan a estos factores asociados estadísticamente con el logro de RVS.^{16,17,112-115.}

Un estudio español¹⁶ de carácter retrospectivo que incluyó 243 sujetos con hepatitis C crónica que reciben tratamiento combinado durante 24-48 semanas y seguimiento posterior de 24 semanas. Los investigadores encuentran RVS de 66,5% en el análisis de intención de tratamiento y de 74,5% entre pacientes tratados. En el análisis univariado, señalan que la RVS fue mejor en los pacientes menores de 40 años (84,4%; $OR = 1,78$; $p = 0,004$), con carga viral basal menor de 500 mil UI/mL (86,9%; $OR = 0,21$; $p = 0,007$), genotipo no-1 (86,4%; $OR = 3,53$; $p = 0,001$), enfermedad hepática compensada (76,5%), con

RVR (91,4%) y RVP (83,8%; OR=250,8; p=0,001). En análisis multivariado, se determinó que sólo el genotipo y la RVP influenciaron en la RVS; considerando que, la RVR y el grado de fibrosis no fueron incluidos en el análisis por falta de datos.

En otro estudio español, Cuenca y colaboradores¹¹⁶ analizan una cohorte de 251 pacientes consecutivos con VHC en tratamiento combinado para determinar los factores predictivos basales relacionados con falla terapéutica, definida por la RVS. La carga viral alta (>400 mil UI/mL; OR=6,17, IC95%=2,5-15,23), TGP elevada (>60 UI/mL; OR=4,25; IC95%=2,49-7,24), colesterol sérico bajo (<178 mg/dL; OR=2,93; IC95%=1,75-4,92), edad mayor (>47 años; OR=1,79; IC95%=1,08-2,96) fueron asociados con riesgo de falla terapéutica en el análisis de regresión logística.

Backus y colaboradores¹¹⁷ en una cohorte de 5944 pacientes, veteranos de los Estados Unidos, con VHC que habían recibido tratamiento farmacológico combinado, precisan RVS de 20%, 52% y 43% para los genotipos 1, 2 y 3 respectivamente. En análisis multivariante evalúa los predictores de adecuada RVS en paciente con genotipo 1, los cuales fueron: viremia basal baja, cociente TGP alto y el esquema terapéutico con Peg IFN alfa-2a.

Saludes y colaboradores¹¹⁸ en un estudio retrospectivo con 43 pacientes con VHC genotipo 1b en tratamiento combinado analiza los factores del huésped (edad, género, peso, TGP y fibrosis hepática) y los factores virales (carga viral y variabilidad genética en regiones E1-E2 y core) en relación con la RVS. Los principales hallazgos relacionados con la falla al tratamiento (no RVS), fueron: los niveles bajos de TGP (p=0,009), el elevado número de quasiespecies variantes entre E1-E2 (p=0,003) y la

ausencia de dos aminoácidos (arginina, posición 70; y leucina, 91) en la región del core ($p=0,039$).

Una investigación japonesa¹¹⁹ que compara 319 pacientes <65 años frente a 108 adultos mayores (≥ 65 años), no se reporta diferencia de la RVS entre ambos grupos. La RVS según genotipo viral fue de 40% el genotipo 1 y de 88% de RVS para el genotipo 2. Entre los pacientes mayores de 65 años, los factores que contribuyen al logro de RVS fueron: género femenino, genotipo 2, conteo de plaquetas mayor de 150 mil/mm³, RVR y RVP. En el análisis multivariado, se encontró que sólo la RVP fue el único factor asociado a RVS.

Una publicación chilena¹²⁰ reporta los resultados de una cohorte de 52 pacientes con tratamiento farmacológico combinado para VHC, donde se señala que la RVS fue del 46%. En el análisis univariado se evaluó los siguientes factores en relación con la RVS: edad, género, grado de enfermedad hepática y carga viral basal. Los resultados del estudio determinaron que sólo la edad tenía asociación estadística con el logro de RVS.

En nuestro estudio, se determinó que la RVP y, sobretodo, la RVR se asociaron significativamente como factores predictores de RVS. Antonov y colaboradores¹²¹ desarrollan una investigación con 71 sujetos con VHC en tratamiento combinado para determinar los factores relacionados con la eficacia de la terapia. La RVS lograda por los sujetos fue de 80,3%. No se encontró correlación entre RVS y factores como carga viral, edad, género, TGP basal y cirrosis hepática. Los investigadores señalan correlación significativa de la RVP con la RVS ($r=0,759$; $p=0,011$).

Gheorghe y colaboradores¹²² en un estudio observacional realizado con 234 pacientes consecutivos con VHC genotipo 1 en tratamiento combinado para determinar los factores predictivos de RVP y RVS. Los

investigadores encuentran RVP de 84,6% y RVS de 55,9%. La carga viral baja (<1 millón UI/mL; $p=0,04$) fue el único factor relacionado con la RVP. Mientras que, la fibrosis no severa (F0/F1; $p=0,01$) y la baja actividad histológica (HAI <8 ; $p=0,01$) fueron los factores independientes asociados con la RVS.

Idrees y Riazuddin¹²³ en un estudio retrospectivo que revisa 394 pacientes con hepatitis C en tratamiento farmacológico combinado para determinar los factores predictores de RVS. Se detectó la RVR en 46,5% y RVS en 50,5% de los pacientes. El análisis multivariante de regresión logística determinó que la no RVP (OR=2,6; IC95%=1,9-3,7), los genotipos 1 y 4 (OR=2,4; IC95%=1,7-3,5; $p=0,005$), carga viral basal >200 mil UI/mL (OR=2,2; IC95%=1,0-3,2; $p=0,001$) y la edad mayor de 40 años (OR=1,5; IC95%=0,9-2,4; $p=0,022$) fueron los factores de riesgo independientes de la falta de RVS.

Fried y colaboradores¹²⁴ en un estudio retrospectivo con 1383 pacientes con VHC en tratamiento combinado se encontró que la RVR se logró en 16% de pacientes con genotipo 1 y en 60-70% en sujetos con genotipo 2 y 3. Los factores predictivos de la RVR fueron edad joven, genotipo no-1, carga viral basal baja, ratio de TGP alto y ausencia de fibrosis avanzada. Los factores predictivos de RVS también fueron los mismos, a saber: jóvenes, genotipo no-1, carga viral basal baja; y además RVR. La RVR (OR=5,47; IC95%=3,97-7,52) constituyó el factor más importante para lograr adecuada RVS.

En una revisión sistemática¹²⁵ del análisis de diversos estudios donde se aplica terapias de corta duración de 12-16 semanas para los genotipos 2 y 3 y de 24 semanas para genotipo 1, se determinó que el factor predictor más importante para logra RVS es alcanzar RVR. De allí que, los autores

concluyen que la RVR constituye el nuevo parámetro para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con VHC.

Por otro lado, Reau y colaboradores¹²⁶ desarrollaron un modelo para identificar los pacientes que no logran RVR y tienen alto riesgo de recaídas después de 48 semanas de terapia combinada. Los investigadores incluyen 539 pacientes con VHC que reciben terapia combinada y no logran RVR, de ellos 72% lograron RVS y 28% fueron respondedores lentos. Las variables asociadas con recaídas fueron la edad, carga viral basal e intervalo de tiempo con carga viral indetectable.

Diversos estudios señalan que la eficacia y seguridad de ambos tipos de Peg IFN-alfa (α -2a y α -2b) es comparable. No obstante, algunos aspectos para preferir uno u otro puede ser la disponibilidad del mismo o el ajuste de la dosis (alfa-2b en pesos extremos y alfa-2a de más fácil auto aplicación).^{67,127,128.} En un ensayo clínico multicéntrico¹²⁷ de eficacia y seguridad del tratamiento con Peg IFN α -2a versus α -2b se incluyó 3 070 pacientes, randomizados para recibir IFN α -2a (180 ug/sem), dosis bajas de IFN α -2b (1 mg/Kg/sem) y dosis estándar del IFN α -2b (1,5mg/Kg/sem) por 48 semanas. La RVS fue de alrededor del 40%, similar entre todos los grupos y el perfil de seguridad fue también semejante

En otra investigación¹²⁸ que reclutó 260 sujetos polacos con VHC genotipo 1b tratados con PegIFN α - 2a o α -2b junto con RBV durante 48 semanas; señalan que, la RVR, RVF y RVS fue de 63,9%, 77,7% y 48,1% respectivamente. Los autores no encuentran diferencia estadística significativa en la eficacia terapéutica (RVS de 48,3% con PegIFN α -2a versus 44,3% con α -2b) de los sujetos con uno u otro tipo de Peg IFN α ; asimismo, la tolerancia de los medicamentos fue comparable.

En nuestro estudio no se precisa diferencias significativas entre las reacciones adversas (RAM) reportadas entre los casos y los controles. Las principales RAMs identificadas entre casos y controles fueron: constitucionales y gastrointestinales. Menos frecuentes: respiratorios, dermatológicos y oftalmológicos. También se identificó reacciones de tipo neuropsiquiátricas y hematológicas. Estos hallazgos son semejantes a otros reportes disponibles en la literatura médica.^{72-75,29,130.}

Las reacciones adversas del Peg IFN α son dosis dependientes, con una dosis entre 10^4 - 10^5 u/Kg de peso se produce sintomatología similar a la gripe, la cual cede con antitérmicos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La inhibición de la médula ósea afecta al 15% de pacientes con IFN α , conlleva a anemia y pancitopenia. No obstante, la principal causa de anemia es la RVB que produce hemólisis por un mecanismo complejo. De allí que, se recomienda la dosificación por peso de RBV (15 mg/Kg/día o también 800 mg/día para ≤ 70 Kg y 1200 mg para >70 Kg dividido en dos dosis) y reajuste de la dosis si se presenta anemia. Además, la reducción de dosis de RBV a valores sub óptimos se relacionan con fallo al tratamiento.^{73,74, 131-134.}

CONCLUSIONES

Del análisis de los sujetos de estudio, casos y controles, pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento combinado (Peg IFN α y RBV) atendidos en el HMC, entre los años 2006-2011, se concluye:

1. De los factores epidemiológicos evaluados, como son: grupo étnico, género, procedencia e ingesta alcohólica; ninguno de ellos, tuvo relación estadística significativa con la RVS.
2. De los factores clínicos y laboratoriales evaluados, como son: IMC, score Child-Pugh, índice MELD, transaminasemia y grado de fibrosis; solo con la enfermedad hepática bien compensada tipo Child A se encontró asociación estadística significativa con la RVS (OR=9,42; $p<0,05$).
3. De los factores virológicos y terapéuticos evaluados, como son: carga viral basal, esquema de tratamiento, RVR y RVP; la carga viral ≤ 600 mil UI/mL (OR= 2,68) y la RVP (OR=14,5) tuvieron asociación estadística significativa ($p<0,05$); mientras que, la RVR (OR=58,4) se asoció de manera alto significativa ($p<0,01$) con la RVS.
4. El uso de esquemas con Peg IFN α -2a + RBV versus Peg IFN α -2b no mostró diferencia significativa ($p >0,05$) con respecto a la RVS.

RECOMENDACIONES

Se hace las siguientes recomendaciones:

1. Alertar a la comunidad médica y otros profesionales y trabajadores de la salud respecto a la problemática de la hepatitis C crónica, su transmisión nosocomial frecuente por la ruptura de las barreras de bioseguridad, y de la posibilidad de tratamiento con antivirales.
2. Abogar por la ampliación del tratamiento farmacológico contra la hepatitis C crónica a través de otras instituciones del estado, como los hospitales del Ministerio de Salud por ser una necesidad de justicia social.
3. Desarrollar estudios de investigación prospectivos acerca de esta problemática para corroborar, ampliar, ratificar o rectificar los hallazgos de esta investigación.
4. Realizar estudios epidemiológicos entre población de trabajadores de salud de mayor riesgo, como son el personal que labora en hemodiálisis y otras áreas críticas (emergencia, centro quirúrgico y cuidados intensivos).
5. Durante el seguimiento del tratamiento de pacientes con hepatitis C, poner especial énfasis al control del primer mes (4ta semana) porque según nuestros hallazgos la RVR es un predictor de eficacia con RVS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dávalos M. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en el Perú y Latinoamérica. *Rev Gastroenterol Perú*, 2009; 29: 347-54.
2. Pinto J, Vidal J, Bussalleu A, Huerta J, Ramírez D, Valdivia R, De los Ríos R. Infección por el virus de hepatitis C en donantes del banco de sangre en el Hospital Cayetano Heredia (1998-2002). *Rev Gastroenterol Perú*, 2003; 23: 22-8.
3. Farfán G, Cabezas C. Prevalencia de la hepatitis C en donantes de sangre en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú*, 2003; 23: 171-6.
4. De los Ríos R, Bussalleu A, Hurtado A, Valdivia J, Huerta J, Battilana C, et al. Prevalencia de anticuerpos anti hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia conservadora. *Rev Gastroenterol Perú*, 2006; 26: 265-70.
5. Loza C, Depaz MY, Suárez M, Loza R, Valenzuela R, Bravo J, et al. Frecuencia de marcadores serológicos de hepatitis viral B y C en pacientes que ingresan por primera vez al programa de hemodiálisis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 320-7.
6. Cieza J, Pinares F, Hinostroza J, Estremadoyro L, Loza C. Factores de riesgo para infección por hepatitis C en dos unidades de diálisis de Lima Perú. *Rev Med Exp* 2001, 18: 5-8.
7. De los Ríos R, Miyahira J, Colichón A, Cieza J. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis C en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Med Her* 1997; 8: 67-71.
8. Méndez P, Vidalón A, Vildosola H. Factores de riesgo de hepatitis C en hemodiálisis y su impacto en la lista de espera para trasplante renal. . *Rev Gastroenterol Perú*, 2005; 25: 12-8.
9. Valdivia J, Rivera S, Ramírez D, Delos Ríos R, Bussalleu A, Huerta J, et al. Hepatitis C en trabajadoras sexuales del cono norte. *Rev Gastroenterol Perú*, 2003; 23: 265-8.

10. Guerra O, Valdivia J, Casapía M, Hinojosa J, Guanira J, Sánchez J. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en trabajadoras sexuales que acuden a un Centro de Referencia de Infecciones de Transmisión Sexual (CERITSS) de la ciudad de Iquitos Perú. *Act Med Per* 2007; 24: 96-100.
11. Colichón A, Figueroa R, Moreno A, Zumaeta E, Fernández J, Bussalleu A, et al. Prevalencia serológica de anticuerpos al virus de la hepatitis C en personal de salud en el Perú. *Rev Gastroenterol Perú*, 2004; 24: 13-20.
12. Sánchez J, Sjogren M, Callahan J, Watss D, Lucas C, Abdel-Hamin M, *et al.* Hepatitis C in Perú: Risk factor for infection, potential iatrogenic transmission and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg*, 2000; 63: 242-8.
13. Chacaltana A, Espinoza J. Seroprevalencia de la infección y factores de riesgo para Hepatitis B y C en personal militar sano. *Rev Gastroenterol Perú*, 2008; 28: 217-25.
14. Bastante, M. Incidencia y distribución de los factores de riesgo en los pacientes militares en actividad con hepatitis C en el Hospital Militar Central 2004-2005 [tesis de especialidad]. Facultad de Medicina UNMSM, Lima 2007.
15. Chirinos LF, Campos J, Castro R, Valdez J. Perfil epidemiológico de los pacientes con hepatitis crónica por virus C y su respuesta virológica temprana al tratamiento con interferón pegilado más Ribavirina. Servicio de Gastroenterología, HNCASE EsSalud Arequipa 2004-2006. *Rev Gastroenterol Perú* 2007; 27: 27-36.
16. Ospina N, Rodríguez J, Hernández M, García C, Martín J, Redondo J, et al. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Factores predictores de respuesta. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24: 198-203.
17. Cuenca F. Factores predictivos basales de respuesta al tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C genotipo 1 [tesis doctoral]. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid, España 2010.
18. Casanova A, Casanovas T. Hepatitis por el virus de la hepatitis C. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [en internet][citado el 20.04.2012]. Disponible en: URL:
<http://www.seimc.org/control/revisiones/serologia/vhc.pdf>

19. Poma P. Hepatitis viral C. An Fac Med 2011; 72: 277-90.
20. Chiquete E, Sánchez L, Panduro A. Virus de la hepatitis C. Investigación en Salud 2005; 7: 19-25.
21. Sharma S. Hepatitis C virus: molecular biology and current therapeutic options. Indian J Med Res 2010; 131: 17-34.
22. Jones D, McLauchland J. Hepatitis C virus: Assembly and release of virus particles. J Biol Chem 2010; 285: 22733-9.
23. Maroto MC, García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [en internet][citado el 20.04.2012]. Disponible en: URL: <http://www.seimc.org/control/revisiones/viromicromol/variaVHC.pdf>
24. Cristina J. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. Su impacto en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Biomedicina 2005; 1: 17-23.
25. Gómez I, Álvarez M. Biología y métodos diagnósticos del virus de la hepatitis C. Rev Biomed 2003; 14: 253-68.
26. Young J, Chung R. Chronic hepatitis C. Gut and Liver 2011; 5: 117-32.
27. Gila A, Rodríguez L, Salmerón J. Nuevos tratamientos para el VHC. Rev Soc Andaluza Patol Digestiva RAPD 2009; 32.
28. Patel JH, Cobbold JF, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and hepatic steatosis. QJ Med 2010; 103: 293-303.
29. Klenerman P, Gupta PK. Hepatitis C virus: current concepts and future challenges. QJ Med 2012; 105: 29-32.
30. Terrés-Speziale A. Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo. Rev Mex Patol Clin 2003; 50: 179-89.
31. World Health Organization. Hepatitis C. Surveillance and control. Incidence /Epidemiology. WHO [en internet][citado el 20.04.2012]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html#incidence>

32. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis virales. 126ª Reunión del Consejo Ejecutivo. Punto 4.12 del Orden del día. Nov 2009.
33. Tagle M. Nuevos conceptos de la hepatitis viral C. *Rev Gastroenterol Perú* 1997; 17.
34. Yuste F, Bárcena R. Epidemiología de la hepatitis C en personal hospitalario en España. Mecanismos de contagio. *MAPFRE Medicina* 2003; 14: 197-209.
35. Keskin F, Cicfci S, Turkoglu S, Badur S. Transmission routes of chronic hepatitis C and their relations to HCV genotypes. *Turk J Gastroenterol* 2010: 396-400.
36. Soza A, López M. Hepatitis C en Chile. Magnitud del problema. *Rev Med Chile* 2006; 134: 777-88.
37. García W, Nodarse H, Moreno E. Manifestaciones extra hepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Perú*, 2009; 29: 254-61.
38. García L, García C. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C. *GH Continuada* 2001; 1: 64-9.
39. Ko H, Hernández J, Zhu H, Dikman S, Sidhu H, Ward S, Thung S. Morphology features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Develom Immunol* 2012; 1-9.
40. Díaz F, Santos E, Millán V, Pérez H, Torre C. La hepatitis C.
41. Kleinman L, Mannix S, Yuang Y, Kummer S, Revicki D. Review of patient-report outcome measure in chronic hepatitis C. *Health Quality Life Outcome* 2012; 10: 92.
42. Ministerio de Salud. Pronóstico y tratamiento de la hepatitis C. Síntesis de la evidencia. Ministerio de Salud de Chile 2002.
43. Albeldawi M, Ruíz-Rodríguez E, Carey W. Hepatitis C virus: prevention, screening and interpretation of assays. *Cleveland Clin J Med* 2010; 77: 616-26.
44. Wilkins T, Malcolm J, Raina D, Schade R. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1351-7.

45. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
46. Colquillo B, Sánchez R, Terceros P. New strategies in the diagnosis and treatment of hepatitis C. Evaluation of RT-PCR and EIA laboratory techniques. *Biofarbo* 2009; 17: 15-22.
47. Gandica C, Hernández J, Barrueta L, Colmenares M, Barboza L, Montes H, et al. Diagnóstico molecular de la infección por el virus de la hepatitis C mediante PCR en tiempo real. *Rev Med Ext Portugués ULA* 2009; 3: 8-12.
48. Echague G, Sosa L, Valdez R, Ramírez E, Ruíz I, Arce M. Pruebas complementarias a la problemática del diagnóstico de la infección por los virus B y C en donantes de sangre. *Mem Inst Invest Cienc Salud* 2009; 5: 5-12.
49. Palacios A, Salmeron J. El papel de la biopsia hepática en el diagnóstico y control de la hepatitis C crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 402-7.
50. Solezzi A. La biopsia hepática en la actualidad. *Rev Gastroenterol Perú* 2004; 24.
51. Ubiña E, Méndez I, Rivera R, Vera F, Fernández N, García G, et al. Biopsia hepática en pacientes con infección crónica por el VHC: experiencia de un hospital comarcal. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 443-6.
52. García J, Martínez B, Ferrando J, Gonzáles MC, Primo J, Ferris J. Histopatología de la hepatitis C. *Patología* 1996; 29: 1-5.
53. Shiha G, Zalata K. Ishak versus MATAVIR: terminology, convertibility and correlation with laboratory changes in chronic hepatitis C.
54. Carey E, Carey W. Noninvasive test for liver diseases, fibrosis and cirrhosis: is liver biopsy obsolete? *Cleveland Clin J Med* 2010; 77: 529.
55. D'Ámbrosio R, Aghemo A. Treatment of patients with HVC related cirrhosis: many rewards with very few risks. *Hepat Mon* 2012; 12: 361-8.
56. Kuske L, Mensen A, Mullhaupt B, Negro F, Semela D, Moradpour D, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis C who develop hepatocellular carcinoma. *Swiss Med Wkly* 2012; 142.

57. Ruano R, Gallego C. Actualización en el tratamiento farmacológico de la hepatitis C Crónica. Farm Hospi (Madrid) 2003; 27: 371-85.
58. Cisneros-Garza L. Nuevos avances en el manejo de la hepatitis C. Salud Pública Mex 2011; 53 (supl 1): S52-60.
59. Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, et al. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. Virol J 2010; 7: 296.
60. Melo CE, Araujo ES, Barone AA. Basic aspects of the treatment for hepatitis C: mechanisms of action of interferon alfa y ribavirin and the bases of individualization. Brazil J Infect Dis 2007; 11 (supl 1): 43-4.
61. Heim M. Interferons and hepatitis C virus. Swiss Med Wkly 20012; 142: w13586.
62. Mayolo-Deloisa KP, Rito-Palomares M. Proteínas pegiladas: producción, purificación y aplicaciones. Rev Mex Ing Química 2010; 9: 17-27.
63. Abenavoli L, Mazza M, Almasio P. The optimal dose of ribavirin for chronic hepatitis C: From literature evidence to clinical practice. Hepat Mon 2011; 11: 240-6.
64. Krishnan S, Dixit N. Ribavirin induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. PloS Comput Biol 2011; 7: e101072.
65. Ghany M, Nelson D, Strader D, Thomas D, Seeff L. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54: 1433-44.
66. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245-64.
67. Ministério da Saude - Brasil. Protocolo clínico e directrices terapéuticas para hepátite viral C e coinfeccoes. Brasilia, 2011.
68. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Practice guideline for the treatment of hepatitis C: Recommendations from an AISF /SIMIT /SIMAST Expert Opinion Meeting. Digestive and Liver Diseases 2010; 42: 81-91.

69. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Peginterferon alfa y ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. 2007.
70. Strahotin CS, Babich M. Hepatitis C variability, patterns of resistance, and impact of therapy. *Advances Virology* 2012.
71. Dirección general de la cartera básica de servicios del sistema nacional de salud y farmacia. Secretaria general de sanidad y consumo. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Gobierno de España. Tratamiento de la hepatitis crónica C.
72. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León /Instituto de Farmacoepidemiología -Universidad de Valladolid. Interferón alfa y ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C, posibles reacciones. *Consulta terapéutica*, 1999; 5: 1-2.
73. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Efectos adversos de los interferones pegilados. *Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya* 2003; 1: 17-20.
74. Sung H, Chang M, Saab M. Management of Hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr Hepatitis Rep* 2011; 10: 33-40.
75. García-Samaniego. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica. *Gastroenterol* 2006; 29 (Supl 1): 31-6.
76. Perazzo R, Zambrano G, Pino H. Hepatitis C: adherencia al tratamiento. *Consulta de hígado del hospital Miguel Pérez Carreño Caracas. Rev GEN* 2011; 65: 313-7.
77. Betancourt C. A propósito del 100% de adherencia al tratamiento en hepatitis C crónica. *Rev GEN* 2007; 61: 212.
78. Márquez-Peiró JF, Pérez-Peiró J, Carmena-Carmena J, Jiménez-Torres NV. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. *Farm Hosp* 2006; 30: 154-60.
79. Jun D, Tak W, Bae S, Lee Y. Recent trends in the treatment of chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2012; 18: 22-8.
80. Jesudian A, Gambarin-Gelwan M, Jacobson I. Advances in the treatment of hepatitis C infection. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8: 91-101.

81. Pawlotsky JM. New antiviral agents or hepatitis C. F 1000 Biology Report 2012; 4: 5.
82. Vermehren J, Sarrazin C. New hepatitis C therapies in clinical development. Eur J Med Res 2011; 16: 303-14.
83. Thomas D. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. Top Antivir Med 2012; 20: 5-10.
84. Kwo P. Boceprevir: a novel nonstructural 3 (NS3) protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C infection. Ther Adv Gastroenterol 2012; 5: 179-188.
85. Cunningham M, Foster G. Efficacy and safety of Telaprevir in patient with genotype 1 hepatitis C infection. Ther Adv Gastroenterol 2012; 5: 139-151.
86. Cooper C, Druyts E, Thorlund K, Nachega J, Khouri A, Reagan C, Mills E. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C infection: an indirect comparison meta-analysis. Ther Clin Risk Management 2012; 8: 105-30.
87. Swiss Association for the Study of the Liver. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13516.
88. Meijide H. Child-Pugh. Clasificación pronóstica de la hepatopatía. En medicina interna de Galicia. [en internet][citado el 20.12.2012]. Disponible en: URL: <http://www.meiga.info/Escalas/CHILD-PUGH.pdf>
89. Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario Rosario Argentina. Cálculo de la clasificación de Child-Pugh. Cálculos médicos [en internet][citado el 10.06.2012]. Disponible en: URL: <http://www.hepagastro.org/Scores/Meld.htm>
90. Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario Rosario Argentina. Cálculo del MELD (Model for End Stage Liver Disease). Cálculos médicos [en internet][citado el 10.06.2012]. Disponible en: URL: <http://www.hepagastro.org/Scores/Child.htm>

91. Louie K, Laurent S, Forssen U, Mundy L, Pimenta J. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in United States. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 86.
92. Lin CY, Sheen IS, Jeng WJ, Guang CW, Huang CH, Chen JY. Patients younger than forty years old with hepatitis C virus genotype 1 chronic infection had treatment responses similar to genotype-2 infection and no related to interleukin-28B polymorphism. *Ann Hepatol* 2013; 12: 62-9.
93. Resino F. Polimorfismo del gen IL28B en la hepatitis C. En *Epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas* [en internet][citado el 20.12.2012]. Disponible en: URL: <http://epidemiologiamolecular.com/polimorfismo-il28b-hepatitis-vhc/>
94. Sibbing B, Nattermann J. Hepatitis C virus infection and genetic susceptibility to therapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 397-406.
95. Rau M, Baur K, Geier A. Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C. *Viruses* 2012; 4: 3281-302.
96. Ciesla A, Bociaga M, Sobczyk I, Glowacki M, Owczarek D, Zibor D, et al. IL28B polymorphism as predictor of antiviral response in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4892-7.
97. Guo X, Zhao Z, Xie J, Cai Q, Zhang X, Peng L, Gao Z. Prediction of response to pegylated-interferon α and ribavirin therapy in Chinese patients infected with different hepatitis C genotypes. *Virol J* 2012; 9: 123.
98. Zheng YY, Fang XH, Wang LF, Thian D, Huo N, Lu HY, et al. Efficacy of pegylated interferon α -2a plus ribavirin for patient aged at least 60 years with chronic hepatitis C. *Chin Med J* 2012; 125: 1852-6.
99. Alavian S, Tabatabaei S. Meta-analysis of factors associated with sustained viral response in patient on hemodialysis treated with standard or pegylated interferon for hepatitis C. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4: 181-94.
100. El Zhayadi AR. Hepatitis C virus induce insulin resistance impairs response to antiviral therapy. *World Gastroenterol* 2012; 18: 212-24.

101. Elhawary E, Mahmoud G, El-Daly M, Meky F, Esmat G, Abdel-hami M. Association of HCV with diabetes mellitus: an Egyptian case control study. *Virology* 2011; 8: 367.
102. Pathel A, Harrison S. Hepatitis C virus infection and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2012; 8: 305-12.
103. Seronello S, Montanez J, Presleigh K, Barlow M, Park S, Choi J. Ethanol and reactive species increase basal sequence heterogeneity of hepatitis C virus and produce variants with reduced susceptibility to antivirals. *Plos One* 2011; 6: e27436.
104. Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Yaokawa Y, Tsutsumi T, Tsuruta S, et al. Baseline serum cholesterol is associated with a response to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 2. *Gastroenterology* 2012; 1-7.
105. Vere C, Streba C, Streba L, Rogoveanu I. Statins in the treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2012; 12: 369-71.
106. Alvarez M, Wedemeyer H, Cortez H, Pinto C. Hepatitis C and metabolic disorders: genetics, mechanisms, and therapies (clinical and experimental). *International Journal of Hepatology* 2012; 1-2.
107. Kim YJ, Cho SB, Park SW, Hong HJ, Lee DH, Cho EA, et al. Body mass index and no response to antiviral treatment in Korean patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Chonnam Medical Journal* 2012; 48: 21-46.
108. Asio A, Rembeck K, Askariheh G, Christensen P, Farkkila M, Langeland N, et al. Impact of obesity on the bioavailability of peginterferon- α 2a and ribavirin in treatment outcome for chronic hepatitis C genotype 2 or 3. *Plos One* 2012; 7: e37521.
109. Savvidou S, Chrysagys D, Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Triantos C, Goulis J. The impact of host metabolic factors on treatment outcome in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2012; 9.
110. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annichiarico B, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *Journal of Hepatology* 2007; 46: 206-12.

111. Kim Y, Yang B, Kim E, Park K, Cho K, Chun W, Hwang S. Rapid normalization alanine aminotransferase predicts viral response during combined peginterferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C patients. *Korean J Hepatol* 2012; 8: 41-7.
112. Navaneethan U, Kemmer N, Neff G. Predicting the probable outcome of treatment in HCV patients. *Ther Adv Gastroenterol* 2009; 2: 287-302.
113. Bota S, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Neghina AM, Danila M, Strain M. Response to standard of care antiviral treatment in patients with HCV liver cirrhosis –a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 293-8.
114. Zeusem S, Feinman V, Rasenack J, Heathcote J, Lay M, Gane E, et al. Peginterferon alfa 2a in patient with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000; 343: 1666-72.
115. Rodríguez-Torres M, Jeffers J, Shiek M, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh F, Martín P, et al. Peginterferon alfa 2^a and ribavirin in latino ando no-latino whites with hepatitis C. *N Eng J Med* 2009; 360: 257-67.
116. Cuenca F, Fernández C, Devesa M, López G, Mayol J, Suárez A, et al. Predictive baseline criteria of primary therapeutic failure in chronic hepatitis C genotype 1. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 234-8.
117. Bakus L, Boothroyd D, Phillips B, Mole L. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatol* 2007; 46: 37-47.
118. Saludes V, Bracho M, Valero O, Ardevol M, Planas R, Gonzáles F, et al. Baseline prediction of combination therapy outcome in hepatitis C virus 1b infected patients by discriminant analysis using viral and host factors. *Plos One* 2010; 5: e14132.
119. Nishikawa H, Iguchi E, Koshikawa Y, Ako S, Inusuka T, Takeda H, et al. The effect of pegylated interferon-alfa 2b and ribavirine combination therapy for chronic hepatitis C infections in elderly patients. *BMC Researc Notes* 2012; 5: 135.
120. Pizarro C, Venegas M, Hola K, Smok G, Brahm J. Resultados del tratamiento con Peg-interferón y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica. *Rev Med Chile* 2011; 139: 704-9.

121. Antonov K, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Predictors of sustained virological response (SVR) to pegylated interferon alpha (PegIFN α) and ribavirin (RBV) in patient with chronic hepatitis C infected with genotype 1. *J IMAB* 2011; 17: 197-9.
122. Gheorghe L, Iacob S, Sporea I, Griorescu M, Sirli R, Damian D, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patient treated with weight-based dosing regimen of PegIFN α -2b and ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 23-9.
123. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 5.
124. Fried M, Hadziyannis S, Shiffman M, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virologic response is the most important predictor of sustained virological response across genotype in patient with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69-75.
125. Poordad F, Reddy R, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 78-84.
126. Reau N, Hamzeh F, Lentz E, Zhou X, Jensen D. Characterization of nonrapid virologic response patients infected with HCV genotype 1 who may relapse after standard therapy with peginterferon plus ribavirin. *J Viral Hepatitis* 2012; 19: 94-102.
127. McHutchison J, Laeitz E, Shiffman M, Muir A, Galler G, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or 2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009; 361: 580-93.
128. Match T, Ciesla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciécko-Michalska D. Efficacy of pegylated interferon alfa 2a or alfa 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 434-40.
129. Yang JF, Kao YH, Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Comparison of adverse effects related to pegylated interferon-based therapy for the patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in Taiwan. *Hepatol Int* 2010; 4: 732-40.

130. Pavlovic Z, Delic D, Maric N, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha therapy: a 24 week prospective study. *Psichiatri Danubina* 2011; 23: 370-7.
131. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschenes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 589-92.
132. Lugo-Buruqui A, Bautista CA, Armendariz-Borunda J. Nuevos tratamientos para la infección por virus de hepatitis C y el proceso de fibrosis hepática. *Rev Med Chile* 2009; 137: 280-8.
133. Huckans M, Mitchell A, Ruimy S, Loftiss J, Hauser P. Antiviral therapy completion and response rates among hepatitis C patients with and without schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36: 165-72.
134. Fragoso Y, Sanchez M, Mastromauro R, Silva J, Marion H. Literature systematic review on the ophthalmological side effects of interferons. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 306-10.
135. Hospital Militar Central. Protocolo de tratamiento de hepatitis C crónica. Unidad de Hígado Servicio de Gastroenterología, 2011.

ABREVIATURAS USADAS

AASLD	Asociación Americana para el Estudio del Hígado.
ARN	Ácido Ribonucleico.
DAAs	Antivirales de Acción Directa para el VHC.
EAS	Eventos Adversos Serios
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado.
EIA	Análisis Inmunoenzimático.
ELISA	Análisis Inmunoenzimático Ligado a Enzima.
ERC	Enfermedad Renal Crónica.
E1-E2	Proteínas estructurales de envoltura del VHC.
FDA	Agencia de Drogas y Alimentos de EUA.
HCC	Hepatitis C crónica
HMC	Hospital Militar Central.
HLA	Antígeno mayor de histocompatibilidad.
HTA	Hipertensión Arterial.
HVR	Regiones hipervariables (HVR1 y HVR2)
IFN	Interferón.
IMC	Índice de Masa Corporal.
INR	Ratio de Normalización Internacional.
IPs	Inhibidores de la Proteasa viral NS3/A4.
ITS	Infecciones de Transmisión Sexual.
ISDR	Región determinante de la sensibilidad del IFN.
KD	Kilo Daltons.
MELD	Modelo para Enfermedad Hepática Final.

METAVIR	Sistema de clasificación histopatológica del hígado.
MIU	Millones de Unidades Internacionales.
NS	Proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4 y NS5).
OR	Odds Ratio.
ORF	Región de lectura abierta.
Peg IFNα	Interferón Pegilado tipo alfa
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa.
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos.
RIBA	Análisis de Inmunoblot Recombinante.
RBF	Respuesta Bioquímica al Final del Tratamiento.
RBS	Respuesta Bioquímica Sostenida.
RBV	Ribavirina.
RVF	Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento.
RVP	Respuesta Viroológica Precoz (o Temprana)
RVR	Respuesta Viroológica Rápida.
RVS	Respuesta Viroológica Sostenida.
SC	Vía Subcutánea.
TGO	Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica (o ALT)
UI/mL	Unidades Internacionales por mililitro.
μg	Microgramos.
VHB	Virus de la hepatitis B.
VHC	Virus de la hepatitis C.
VO	Vía Oral.

ANEXO N° 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CODIGO: _____

Fecha: ____/____/____

A. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. Género: Femenino () Masculino ()
2. Edad: _____ años
3. Distrito de Procedencia: _____
4. Antecedente de Riesgo:
Transfusiones () Cirugía ()
Accidente ocupacional () ITS ()
Procedimiento médicos () Otros () _____
5. Ingesta de Alcohol: No () Sí ()
6. Enfermedades previas:

B. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

7. Peso /Talla: _____ Kg/_____m IMC= _____ Kg/m²
8. Datos clínicos y de laboratorio de inicio

	Parámetros	Resultado (Valor / Grado)	Fecha
a	Ascitis		
b	Encefalopatía		
c	Hemoglobina (mg/dL)		
d	TGP (mg /dl)		
e	Albumina (mg/dL)		

f	Bilirrubinas (mg/dL)		
g	TP / INR		
h	Creatinina		
i	Carga viral VHC		
j	Genotipo viral		

9. Gravedad de hepatopatía: Score Child-Pugh: _____ puntos

Índice MELD: _____ puntos

10. Biopsia hepática: No ()

Sí () Resultado: _____

C. DATOS DEL TRATAMIENTO

11. Esquema de tratamiento: Peg IFN α -2a + RBV ()

Peg IFN α -2b + RBV () Dosis de RBV: _____

22. Respuesta virológica: RVR (4ta sem) () No ()

RVP (12a sem) () No ()

RVF (24/48 sem) () No ()

RVS (24 sem post)() No ()

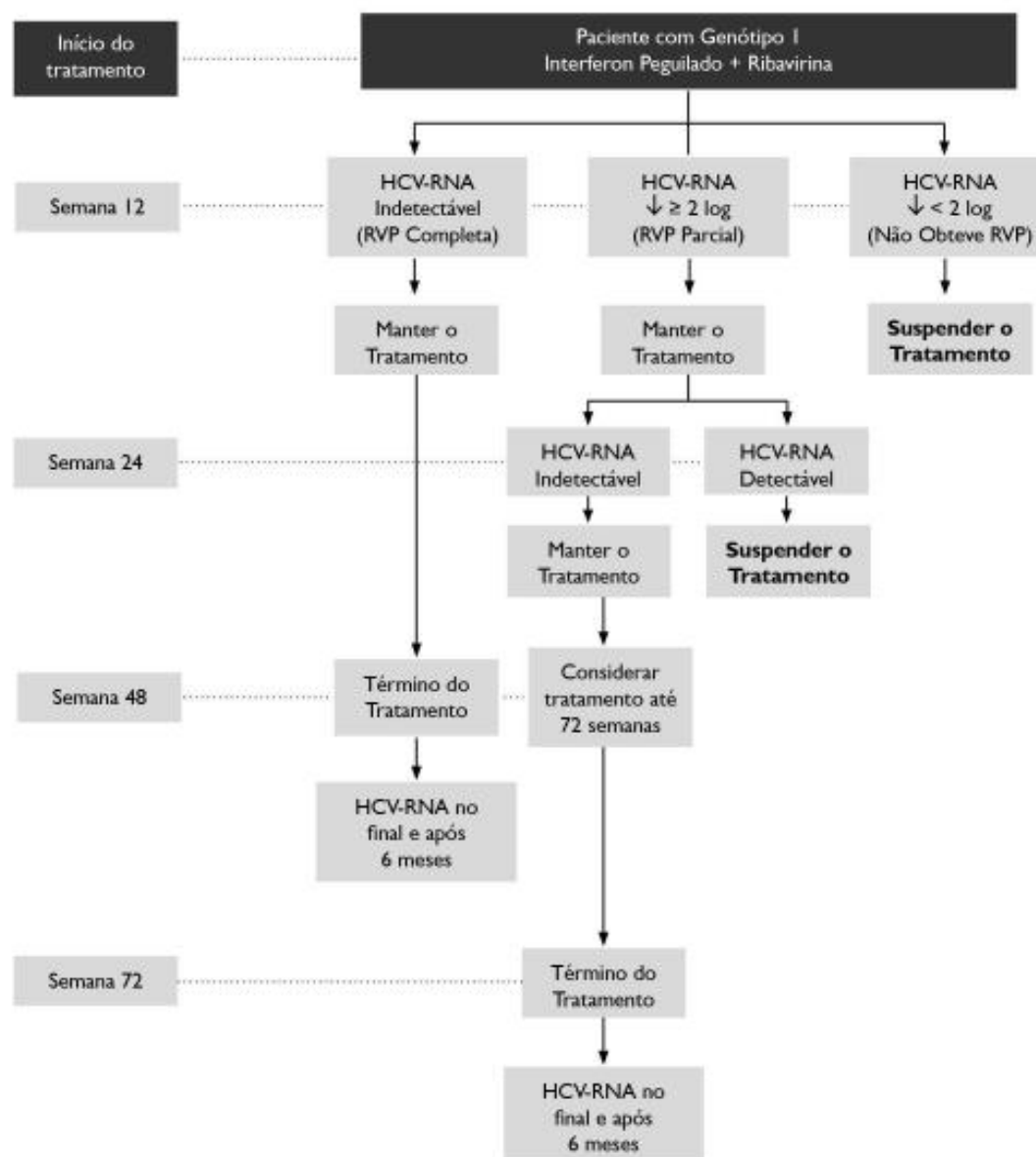
23. Reacciones adversas (tipo/grado):

Responsable

**CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD
HEPÁTICA CRÓNICA – SISTEMA METAVIR^{17,53}.**

Necrosis Progresiva	+	Necrosis Lobular	=	Puntuación de Actividad Histológica
0 (ninguna)	+	0 (ninguna o leve)	=	0 (ninguna)
0		1 (moderada)		1 (leve)
0		2 (grave)		2 (moderada)
1 (leve)		0,1		1
1		2		2
2 (moderada)		0,1		2
2		2		3 (grave)
3 (grave)		0,1,2		3

Puntuación de Fibrosis	
Puntuación	Descripción
0	Sin fibrosis
1	Ampliación del tracto portal pero sin formación de tabiques
2	Ampliación del tracto portal con rara formación de tabiques
3	Numerosos tabiques sin cirrosis
4	Cirrosis

FLUJOGRAMA DE MANEJO DEL GENOTIPO 1 VHC⁶⁷

DOSIS SEGÚN PESO DEL INTERFERÓN PEGILADO ALFA-2B¹⁷

Peso	Vial utilizable	Dosis a administrar	Volumen a administrar
< 40 Kg.	50 µg	50 µg	0.5 ml
40-60 Kg.	80 µg	64-80 µg	0.4-0.5 ml
61-75 Kg.	100 µg	96-100 µg	0.4-0.5 ml
75-85 Kg.	120 µg	120 µg	0.4 ml
> 85 Kg.	100+50 µg	150 µg	0.5 ml

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS “C” CRÓNICA
EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL (HMC)¹³⁵**

Marco Teórico

La hepatitis C es una enfermedad cuyo agente causal es el virus de la hepatitis C. La infección por el virus de la hepatitis C en la población general se caracteriza por su evolución crónica, hasta en un 85% de los casos. Pudiendo aparecer de manera progresiva lesiones histológicas; hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma así como complicaciones clínicas, por la hipertensión portal y el deterioro de la función hepática. Por lo tanto, en la clínica se pueden considerar diversos pronósticos desde enfermedades leves lentamente progresivas hasta enfermedades muy graves que provocan insuficiencia hepática, con complicaciones mortales y que pueden requerir un trasplante hepático.

Virus de la Hepatitis C

Fue identificado en 1989. El hecho más importante de las infecciones por HCV en su capacidad para persistir aun en presencia de una buena respuesta inmune humoral y celular del huésped; debido tanto a la alta tasa de mutaciones que facilita mecanismos de escape como la alta producción de viriones de HCV, la cual se produce a un ritmo de 10¹² viriones/día. El virión de la HVC tiene un genoma ARN rodeado de una capsida icosaédrica y una envoltura que tiene 2 glicoproteínas. Las partículas virales tienen 50nm aproximadamente de diámetro.

Una característica muy importante del HVC es la variabilidad genética es decir el alto grado de heterogeneidad en las secuencias genómicas. Esta característica tiene implicaciones en la patogenia y persistencia del virus, selección de mutantes persistentes durante el tratamiento y diseño e interpretación de los métodos diagnósticos.

Basándose en la secuencia de nucleótidos y en el análisis filogenético se han definido seis (6) grupos mayores del virus HCV, llamados genotipos, designándose estos por números (genotipo 1 a 6) Estos genotipos se han subdividido en sub-genotipos y se designan con letras minúsculas.

Epidemiología

La prevalencia global de la Hepatitis C Crónica es estimada en promedio de 3%. Existen aproximadamente 170 millones de portadores crónicos en el mundo. La prevalencia varía de 0.1 a más del 12% dependiendo del país, siendo actualmente la primera causa de trasplante hepático y es responsable de un 1/3 de los hepatocarcinomas en USA. Se calcula que en USA existen 3.9 millones de infectados de los cuales 2.7 millones tienen hepatitis crónica y el grupo etario de mayor prevalencia se encuentra entre los 40- 60 años de edad.

La infección ocurre principalmente por contaminación de sangre infectada siendo considerados factores de riesgo: transfusiones sanguíneas y hemoderivados, uso de drogas endovenosa, tatuajes, piercing, práctica médica no segura, transmisión vertical madre- niño, siendo la transmisión por vía sexual considerada de riesgo, solo cuando se asocia a promiscuidad sexual. En nuestro medio el genotipo más frecuente es el 1, en particular el subtipo 1b y son los que generalmente no responden al tratamiento, teniendo mejor pronóstico los genotipos 2 y 3.

Métodos de Diagnóstico de laboratorio

1. Métodos de Cribado. Para la detección de anticuerpos HCV se usan normalmente técnicas ELISA de tercera generación.
2. Métodos Moleculares. PCR – Carga Viral.
 - a) Prueba Cualitativa. Informa la presencia o ausencia de ARN del HVC: La sensibilidad es muy alta permite titular niveles bajos de carga viral (50UI/mL).

b) Prueba Cuantitativa. Para detectar la carga viral del HVC usamos el PCR Cuantitativo que detecta por encima de 60° unidades/m. Útil para evaluar la eficacia del tratamiento, determina las variaciones de la carga viral.

3. Biopsia Hepática. Único examen que permite definir estadio de fibrosis y el grado de inflamación. Se usan los sistemas de ISHAK o METAVIR.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Personal militar en actividad o retiro, varones o mujeres
(Oficiales – Técnicos y SO) esposas, padres o hijos dependientes del personal militar mencionado comprendidos entre los 18 – 70 años.
2. Evidencia serológica de infección crónica por hepatitis C determinada mediante anticuerpos HCV y niveles detectables de RNA del HCV (carga viral detectable > 600 UI/mL).
3. Los hallazgos en la biopsia hepática (opcionales) consistentes en el diagnóstico de Infección crónica de Hepatitis “C” o cirrosis.
Aclarando que pueden ser exonerados de este procedimiento los pacientes menores de 40 años o aquellos que no acepten realizarse dicho procedimiento por voluntad propia.
4. Prueba negativa de orina de sangre para el embarazo (mujeres en edad fértil).
5. Todas las mujeres en edad fértil que reciban Rivabirina deben emplear algún método anticonceptivo eficaz y el varón un método anticonceptivo de barrera, durante todo el tratamiento y el seguimiento del mismo (6 meses luego de finalizada la terapia).

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
2. Terapia con cualquier tratamiento sistémico, antineoplásico o inmunomodulador (esteroides y radiación).
3. Historia u otra evidencia de alguna condición medica asociada con enfermedad hepática cronica diferente del HCV (hemocromatosis, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática metabólica, etc.).
4. Recuento de neutrofilos < de 1500 células/ mm. o recuento de plaquetas < de 90,000 células/mm³.
5. Niveles de creatinina < 1.5 veces al límite superior de la normalidad.
6. Historia de enfermedad psiquiátrica severa, especialmente depresión.
7. Historia de alguna enfermedad mediada inmunológicamente (enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso).
8. Historia o evidencia de enfermedad pulmonar cronica asociada con limitación funcional.
9. Historia de enfermedad cardiaca severa (angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia coronaria, taquiarritmias ventriculares).
10. Historia de enfermedad tiroidea no controlada.
11. Evidencia de retinopatía severa.
- 12 Niveles de Hb < de 12 g/dL en mujeres o < de 13 gr/dL en varones.

TRATAMIENTO

El usado es el recomendado por la Asociación Americana para el estudio del Hígado. La terapia combinada de Interferón Pegylado 1 amp / semana SC (180 o 100 mg) y Ribavirina tabletas de 200mg que se administra por vía oral dividida en dos dosis (mañana y noche). Esta dosis se ajustara a de la siguiente forma:

Para pacientes con peso menor de 75 kg se le indicara 1000 mg/día.

Para pacientes con peso mayor de 75 Kg se le indicara 1200 mg/día.

La duración del tratamiento es de 48 semanas para el Genotipo 1 y de 24 semanas para el Genotipo 2. Una vez concluido el tratamiento, se debe seguir a los pacientes por un periodo de 24 semanas para evaluar respuesta viral sostenida, es decir la no detección del virus en la sangre luego de 24 semanas de suspendido el tratamiento.

El tratamiento es vigilado y supervisado, es decir los pacientes deben de acudir a la Unidad de Hígado del HMC, todos los viernes a fin de ser evaluados por el médico encargado, en relación a sus manifestaciones clínicas, efectos colaterales de los medicamentos, revisión de exámenes auxiliares.

La enfermera encargada administrara los tratamientos según los parámetros de bioseguridad y adiestrara al paciente sobre la importancia de mantener la cadena de frio, que también ha sido informada al personal que labora en FOSPEME.

Por la naturaleza del trabajo militar, se ha dispuesto que la primera dosis del tratamiento el paciente la reciba en la sala de hospitalización de Hígado, y permanezca mientras el paciente y el médico lo consideren necesario.

En la Unidad de Hígado existirá un registro personal del paciente, en la que estarán consignados.

- Hoja de control de dosis, peso y efectos colaterales
- Hoja de control de exámenes auxiliares
- Hoja de control de entrega de recetas
- Hoja de consentimiento informado.

MODIFICACION DE LAS DOSIS DE INTERFERON PEGILADO

Hasta donde sea posible las dosis NO deben ser modificadas; dicha recomendación esta basada en las preocupaciones acerca de que los periodos prolongados de concentraciones menores de la drogas en la sangre estarían asociadas con la replicación de los clones mas resistentes del virus dando como resultado una falta de respuesta sostenida al concluir la terapia.

- a) Ajuste de la dosis en los casos de valores bajos en el recuento absoluto de neutrofilos. Se recomienda aún reducción de la dosis el recuento es menor de 750 células/mL. Para los pacientes con valores de recuento absoluto de neutrofilos por debajo de 500 células/mL debe de suspenderse el tratamiento hasta que los valores retornen a mas de 1000 células / mL.
- b) Ajuste de la dosis en los casos de niveles bajos de plaquetas. Se recomienda una reducción si el recuento de plaquetas es menor de 50 mil células/mL. Se recomienda suspender la terapia si el recuento de plaquetas disminuye a niveles por debajo de 25 mil células/mL.
- c) Ajuste de la dosis en los casos de niveles elevados de transaminasas. Las fluctuaciones y/o anormalidades en las pruebas de función hepática son comunes. En los pacientes con hepatitis C crónica, la dosis debe reducirse si hay aumentos progresivos de los niveles de TGO. Si hay este aumento se le agrega incremento en los valores de bilirrubina como si hubiera evidencia de una descompensación hepática debería discontinuarse la terapia.

MODIFICACION DE LA DOSIS DE RIBAVIRINA

1. Si un paciente disminuye sus niveles de Hb por debajo de 10 gr/dL, hay que reducir la dosis y solicitar controles semanales hasta recuperar valores por encima de 11 gr/dL.

2. Si un paciente con problema cardiovascular disminuye su Hb a menos de 12 gr/dl debe disminuir la dosis y solicitar controles semanales hasta recuperar valores por encima de este nivel.
3. En los casos de anemia podría emplearse como terapia la eritropoyetina en coordinación con el servicio de hematología.

CONSIDERACIONES GENERALES

Una vez iniciado el tratamiento para los pacientes con carga viral alta, se solicitará un control de carga viral a las 12 semanas de tratamiento si el paciente negativa los mismos, continuará el tratamiento hasta la semana 48, donde se realiza una carga viral, si es positiva se le considera como paciente no respondedor, si negativiza se le tomará otra carga viral a las 24 semanas para evaluar la respuesta viral sostenida. Si a las 12 semanas el paciente no negativizó o no disminuyó en 2 logaritmos su carga se le suspenderá el tratamiento y será considerado paciente no respondedor.

Todos los pacientes con tratamiento serán estudiados en relación a coinfecciones con el virus de hepatitis B. en caso de ser el estudio negativo serán vacunados contra la Hepatitis B (3 dosis). También serán estudiados en relación a infección por virus A, en el caso de ser las pruebas negativas se realizará la vacunación respectiva en todos los pacientes que inician tratamiento se les determinará su índice de masa corporal, y los estudios necesarios para evaluar presencia de esteatosis, para iniciar el tratamiento dietético respectivo.

FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Tiempo de Infección.
- Modo de Infección
- Genero
- Grado de fibrosis.
- IMC.
- Asociación con otra causa
- Carga viral.
- Genotipo.

EFFECTOS ADVERSOS

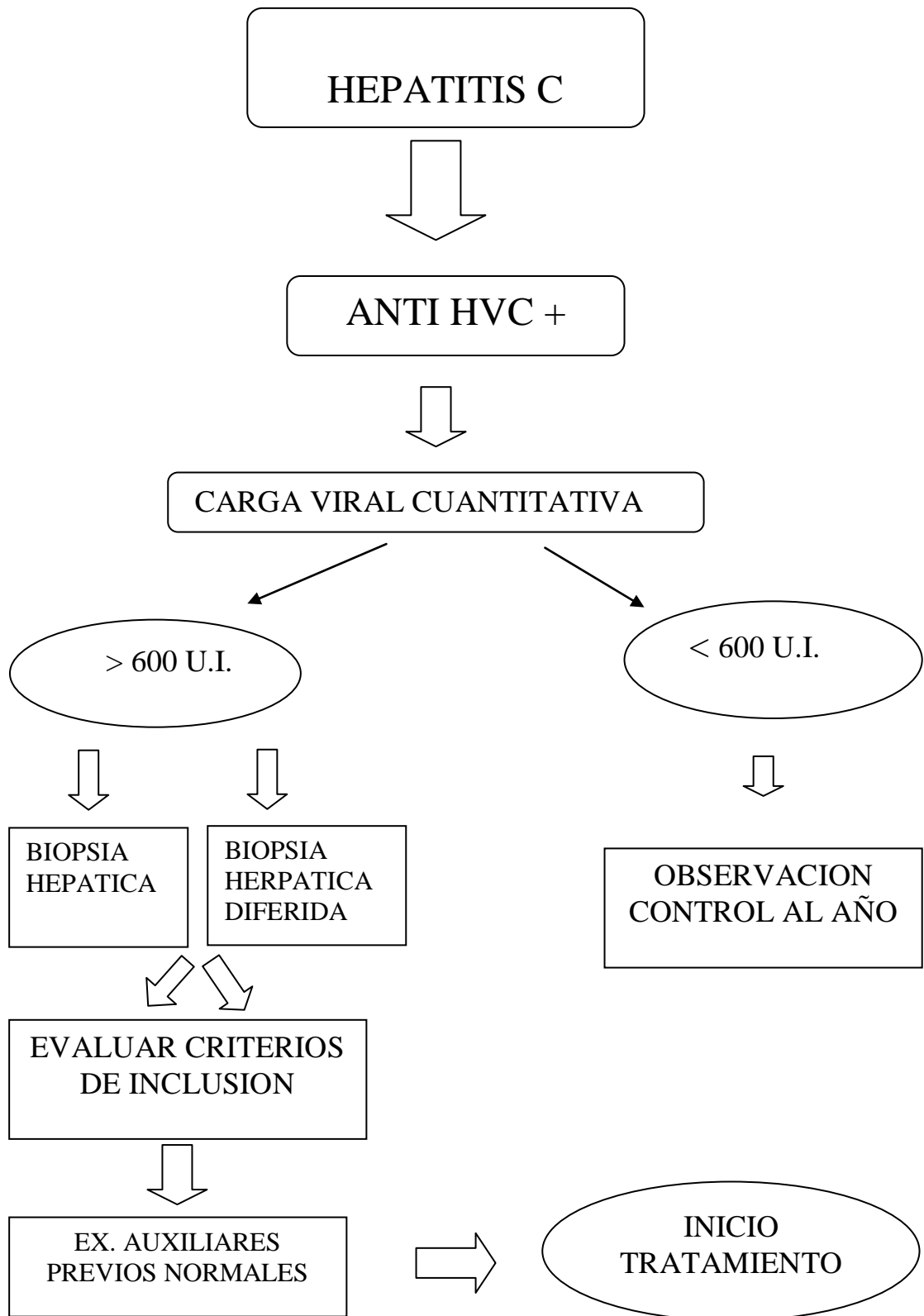
Comunes

INTERFERON	RIBAVIRINA
Resfrío	Tos
Insomnio	Insomnio
Depresión	Rash - Prurito
Diarrea	Acido Úrico elevado
Leucopenia	
Trombocitopenia	

Serías

INTERFERON	RIBAVIRINA
Retinopatía	Anemia Hemolítica. Tos
Disfunción tiroidea	Teratogenicidad
Disturbios Neuropsiquiátricos	Inducción a Enfermedades Autoinmune

FLUJOGRAMA



FICHA DE SEGUIMIENTO AL PACIENTE

NOMBRES Y APELLIDOS

SEMANA DE TRATAMIENTO	2	4	8	12	24	32	40	48	
HB-HTO									
LEUCOCITOS									
SEGMENTOS									
PLAQUETAS									
TGO									
TGP									
GGTP									